



FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DE SISTEMAS DE TRATAMENTO DE
ÁGUA PARA ABASTECIMENTO ASSOCIADOS À REMOÇÃO DE
COMPOSTOS FARMACÊUTICOS**

Joana Ferraz Leal de Sobral Cid

Dissertação apresentada na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa para obtenção do grau de Mestre em Engenharia do Ambiente, perfil Engenharia Sanitária

Orientadora: Prof^ª. Doutora Maria Gabriela Lourenço da Silva Féria de Almeida

Júri: Prof^ª. Doutora Rita Maurício Rodrigues Rosa (Arguente), Prof^ª. Doutora Isabel Maria Lopes Pereira Carlos Peres (Presidente), Prof^ª. Doutora Maria Gabriela Lourenço da Silva Féria de Almeida (Vogal)

Abril de 2011

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DE SISTEMAS DE TRATAMENTO DE ÁGUA PARA ABASTECIMENTO ASSOCIADOS À REMOÇÃO DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS

COPYRIGHT

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplos impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora Prof.^a Doutora Gabriela Almeida pela relevância dos objectivos propostos e pela disponibilidade e motivação que me transmitiu no decorrer da realização deste trabalho.

Aos meus colegas, Sara Espada e Pena, Ana Isabel Gonçalves, André Braceiro e Pedro Cruz pela companhia e incentivo nesta última etapa universitária que tivemos que passar juntos. Ao João Cruz pelo espaço que disponibilizou para que pudesse trabalhar com os meus colegas.

A todos os meus amigos pelo apoio e confiança transmitida, pela compreensão das minhas ausências repetidas ao longo deste ano e pela disponibilidade que demonstraram sempre que precisei.

Aos meus pais e irmãos por estarem sempre presentes e a meu lado, nos bons e maus momentos, impulsionando-me sempre a concluir esta etapa. Se não fosse pela sua força e motivação nunca teria sido possível chegar até aqui.

Resumo

Este trabalho pretende contribuir para o estudo de sistemas de tratamento de água para abastecimento associados à remoção de compostos farmacêuticos.

Assim, para melhor compreender a importância da remoção dos compostos farmacêuticos da água para abastecimento surge uma abordagem sobre a presença dos compostos como contaminantes quando detectados no meio hídrico e as suas consequências ao nível ambiental.

A sua presença no meio hídrico é consequência do consumo de medicamentos, da eliminação de medicamentos expirados, da descarga de efluentes tratados e não tratados urbanos e da indústria farmacêutica e dos hospitais. O uso crescente de medicamentos tornou-se um problema ambiental, potencialmente perigoso no futuro. No entanto, os estudos realizados não permitem uma análise conclusiva sobre os efeitos a longo prazo nos organismos aquáticos e terrestres, bem como para a saúde humana.

A presença dos compostos farmacêuticos na água para consumo demonstra que os sistemas de tratamento convencionais têm uma eficiência reduzida na sua remoção. Deste modo, o presente trabalho pretende apresentar os processos de tratamento com maior eficiência de remoção de compostos farmacêuticos da água.

Assim, consideram-se 4 compostos farmacêuticos: carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno e ácido clofíbrico, apresentam-se os efeitos farmacológicos indesejáveis resultantes da contaminação ambiental e sugerem-se os processos mais adequados para a sua remoção da água para abastecimento.

Actualmente, as concentrações dos compostos seleccionados presentes no meio hídrico não apresentam efeitos nocivos para os organismos testados nem para a saúde humana nas concentrações existentes no meio hídrico. No entanto, se se verificar um aumento das concentrações no meio hídrico é necessário aferir os efeitos para as populações submetidas à sua presença.

Na presente análise, e de acordo com a bibliografia consultada, a remoção de compostos farmacêuticos apresenta uma eficiência de remoção superior a 90 % através de processos de separação por membranas de nanofiltração, podendo a osmose inversa atingir 100% de remoção de determinados compostos farmacêuticos. Os sistemas de tratamento sugeridos neste trabalho apresentam elevadas eficiências de remoção para os compostos seleccionados, recorrendo a processos de tratamento com pré-filtração e osmose inversa conjugados.

Palavras-chave: compostos farmacêuticos, água de abastecimento, processos de tratamento de água para abastecimento, eficiências de remoção.

Abstract

This work aims to contribute to the study of water supply treatment systems associated with the removal of pharmaceutical compounds.

To better understand the importance of the removal of pharmaceutical compounds to the water supply approach on the presence of the compounds when detected as contaminants in the aquatic environment and its consequences.

The presence of pharmaceutical compounds on the aquatic environment is resulting from the consumption of pharmaceuticals, disposal of expired medicines, the discharge of treated and untreated, urban, industrial and hospital effluents. Its application has increasing and thereby become an environmental issue that could become potentially dangerous in the future. However, there is still a lack of knowledge about the long-term effects on aquatic and land organisms, as well as to human health.

The presence of pharmaceutical compounds in drinking water shows that the conventional treatment systems have reduced efficiencies in their removal. Thus, we present the treatment processes with higher removal efficiencies of pharmaceutical compounds.

This study considers four pharmaceutical compounds carbamazepine, diclofenac, ibuprofen and clofibric acid. It presents the undesirable pharmacological effects resulting from environmental contamination and suggested the most appropriate processes for removing these compounds from water supply.

Currently, the concentrations of selected compounds have no adverse effects to test organisms or to human health at the concentration that exist in the aquatic environment. However, if the concentrations in the aquatic environment increase is necessary to check the effects on populations submitted to pharmaceuticals presence.

According to the some studies, the removal of pharmaceutical compounds have efficiencies above 90% through the processes of nanofiltration and membrane separation by reverse osmosis can achieve 100% of removal of pharmaceuticals. The selected compounds show high removal efficiencies for the suggested treatment systems, treatment processes with pre-filtration and reverse osmosis combined.

Keywords: pharmaceutical compounds, water supply, water supply processes, removal efficiencies.

Acrónimos e Siglas

ADI	<i>Acceptable Daily Intake</i>
CAB	Carvão Activado Biológico
CAG	Carvão Activado Granulado
CAP	Carvão Activado em Pó
DQA	Directiva Quadro da Água
COD	Carbono Orgânico Dissolvido
DQA	Directiva Quadro da Água
EC ₅₀	<i>Effective Concentration 50%</i>
EDC	<i>Endocrine Disruptors</i>
ETA	Estação de Tratamento de Água
ETAR	Estação de Tratamento de Água Residual
LC ₅₀	<i>Letal Concentration 50%</i>
LC-ESI-MS/MS	<i>Liquid Chromatography Electrospray Ionization tandem Mass Spectrometry</i>
LC-MS	<i>Liquid Chromatography Mass Spectrometry</i>
LC-MS/MS	<i>Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry</i>
LOEC	<i>Lowest Observed Effect Concentration</i>
LOEL	<i>Lowest Observed Effect Level</i>
Nd	<i>Non-detected</i>
NOEL	<i>No Observed Effect Level</i>
NOEC	<i>No Observed Effect Concentration</i>
PhAC	<i>Pharmaceuticals Active Compounds</i>
PCP	<i>Personal Care Products</i>
PEC	<i>Predicted Environmental Concentrations</i>
PPCP	<i>Pharmaceuticals and Personal Care Products</i>
ppm	Partes por milhão
ppt	Partes por trilião
PNEC	<i>Predicted Non-Effect Concentrations</i>
STP	<i>Sewage Treatment Plant</i>
UV	Ultravioleta
WWTP	<i>Wastewater Treatment Plants</i>

Índice

Resumo	vii
Abstract	ix
Acrónimos e Siglas	xi
1. Introdução	1
1.1. Enquadramento	1
1.2. Relevância do Estudo	2
1.3. Objectivo	5
1.4. Estrutura da Tese	5
2. Revisão da Literatura	7
2.1. Compostos Farmacêuticos no Ambiente	9
2.2. Métodos de Detecção dos Compostos Farmacêuticos na Água	18
2.3. Ecotoxicologia dos compostos farmacêuticos	20
2.3.1. Efeitos e Ensaio de Ecotoxicidade	22
2.4. Efeitos Tóxicos sobre a Saúde Humana	27
2.5. Características e Comportamento dos Compostos Farmacêuticos no Ambiente	35
2.5.1. Meia-vida, Solubilidade e Condutividade Eléctrica	35
2.5.2. Biodegradação, Biotransformação, Bioacumulação	36
2.6. Tecnologias de Tratamento de Remoção de Compostos Farmacêuticos de Água para Abastecimento	37
2.6.1. Processos de Oxidação	38
2.6.1.1. Cloragem	39
2.6.1.2. Ozonização	40
2.6.2. Processos Avançados de Oxidação	41
2.6.3. Carvão Activado	43
2.6.4. Radiação Ultravioleta	45
2.6.5. Processos de Separação por Membranas	45

2.7.	Eficiência de Remoção de Composto Farmacêuticos por Tecnologias de Tratamento de Água para Abastecimento	49
2.7.1.	Cloragem	51
2.7.2.	Ozonização	53
2.7.3.	Processos Avançados de Oxidação	54
2.7.4.	Carvão Activado	56
2.7.5.	Radiação Ultravioleta	60
2.7.6.	Processos de Separação por Membranas	61
2.7.7.	Eficiência de Remoção de Compostos Farmacêuticos com Processos de Tratamento Conjugados	66
2.8.	Enquadramento Legal	70
3.	Compostos Farmacêuticos Seleccionados	73
3.1.	Carbamazepina	73
3.1.1.	Toxicologia	76
3.1.2.	Tecnologias de Remoção	77
3.2.	Diclofenaco	78
3.2.1.	Toxicologia	80
3.2.2.	Tecnologias de Remoção	82
3.3.	Ibuprofeno	83
3.3.1.	Toxicologia	85
3.3.2.	Tecnologias de Remoção	86
3.4.	Ácido Clofíbrico	87
3.4.1.	Toxicologia	88
3.4.2.	Tecnologias de Remoção	90
4.	Discussão e Conclusão	91
5.	Limitações e Perspectivas Futuras	97
6.	Bibliografia	99

Índice de Figuras

Figura 1.1. Percurso dos compostos farmacêuticos	3
Figura 2.1. Localização das captações de água de abastecimento (W) e das estações de tratamento de água (WWTP)	14
Figura 2.2. Concentrações médias de carbamazepina e diclofenaco em diferentes países	17
Figura 2.3. Tratamento convencional de água para abastecimento	36
Figura 2.4. Localização dos processos de oxidação na linha de tratamento	37
Figura 2.5. Esquema de tratamento de água para abastecimento	39
Figura 2.6. Aplicação do ozono no tratamento de água.	40
Figura 2.7. Classificação dos processos avançados de oxidação	41
Figura 2.8. Aplicação do CAP na linha de tratamento	42
Figura 2.9. Posicionamento da filtração por CAG na linha de tratamento	43
Figura 2.10. Separação de partículas, compostos e microrganismos relativos a cada tipo de membrana	45
Figura 2.11. Localização da separação por membranas na linha de tratamento	46
Figura 2.12. Taxa de degradação dos compostos farmacêuticos por hipoclorito de sódio	50
Figura 2.13. Condições, esquema e resultados do ensaio.	52
Figura 2.14. Concentração relativa dos compostos no CAG com 80 cm de altura	54
Figura 2.15. Concentração relativa dos compostos no CAG com 160 cm de altura	54
Figura 2.16. Remoção de compostos por CAP num ensaio de solução mista	55
Figura 2.17. Remoção de compostos por CAP em ensaios individuais versus remoção na solução de mistura	56
Figura 2.18. Percentagem de remoção dos compostos farmacêuticos de águas superficiais por 5 mg l ⁻¹ CAP	57
Figura 2.19. Taxa de rejeição dos compostos farmacêuticos seleccionados para diferentes tipos de membranas de nanofiltração	60

Figura 2.20. Percentagem de retenção de compostos farmacêuticos por NF e UF.	61
Figura 2.21. Taxa de remoção dos compostos farmacêuticos seleccionados na NF, GAC e NF-GAC.	64
Figura 2.22. Linha de tratamento para remoção de compostos farmacêuticos	65
Figura 3.1. Estrutura química da carbamazepina	70
Figura 3.2. Estrutura química do diclofenaco	75
Figura 3.3. Estrutura química do ibuprofeno.	79
Figura 3.4. Estrutura química do ácido clofíbrico	83
Figura 4.1. Linha de tratamento para remoção de compostos farmacêuticos (A)	90
Figura 4.2. Linha de tratamento para remoção de compostos farmacêuticos (B)	90
Figura 4.3. Linha de tratamento de um sistema de tratamento de água (C)	91
Figura 4.4. Linha de tratamento para remoção de compostos farmacêuticos na reabilitação de um sistema de tratamento de água (D)	91

Índice de

Tabelas

Tabela 2.1. Volume de consumo anual e dose <i>per capita</i> de carbamazepina e diclofenaco	8
Tabela 2.2. Lista parcial de compostos farmacêuticos detectados no meio hídrico	10
Tabela 2.3. Intervalo de concentrações detectadas em águas residuais e superficiais na Alemanha	10
Tabela 2.4. Concentrações de compostos farmacêuticos identificados em amostras de efluente, número de amostras recolhidas e número de amostras em que os compostos não são detectados na Alemanha	11
Tabela 2.5. Concentrações de compostos farmacêuticos identificados em amostras de efluente, número de amostras recolhidas e número de amostras com composto não detectado no Canadá	12
Tabela 2.6. Concentrações de compostos farmacêuticos identificados em águas superficiais na Alemanha	13
Tabela 2.7. Concentrações de compostos farmacêuticos identificados em águas superficiais perto de descargas de efluentes de ETARs no Canadá	13
Tabela 2.8. Concentração dos compostos farmacêuticos em diferentes captações de água para abastecimento e de descarga de água residual em França	15
Tabela 2.9. Intervalo de concentração dos compostos identificados no rio Douro, Portugal	17
Tabela 2.10. Limites dos compostos farmacêuticos na água para consumo humano	18
Tabela 2.11. Métodos utilizados na determinação de diferentes compostos farmacêuticos	19
Tabela 2.12. Parâmetros e efeitos de toxicidade aguda e crónica	21
Tabela 2.13. Bioensaios aplicados no estudo de toxicidade da carbamazepina, ácido clofíbrico e diclofenaco	22
Tabela 2.14. Resultados dos bioensaios de toxicidade aguda e crónica	23
Tabela 2.15. EC ₅₀ de compostos farmacêuticos para peixes, <i>Daphnia magna</i> e algas	24
Tabela 2.16. Dados ecotoxicológicos de compostos farmacêuticos, EC ₅₀	24

Tabela 2.17. Testes de ecotoxicidade na <i>Daphnia magna</i>	25
Tabela 2.18. Avaliação do risco de exposição aos compostos farmacêuticos	27
Tabela 2.19. Caracterização do quociente de perigo	29
Tabela 2.20. Valores de ADI, PNEC e ratio PEC/PNEC para a saúde de crianças nos EUA e Europa	29
Tabela 2.21. Avaliação da ingestão de compostos farmacêuticos durante a gravidez	30
Tabela 2.22. Avaliação do risco de exposição aos compostos farmacêuticos através do consumo de água para abastecimento	31
Tabela 2.23. Concentração dos compostos farmacêuticos nos testes de toxicidade	32
Tabela 2.24. Eficiência de remoção dos compostos farmacêuticos por processos unitários e acoplados	49
Tabela 2.25. Remoção de contaminantes por cloro livre (3.5 mg l^{-1})	50
Tabela 2.26. Remoção de contaminantes por ozono (2.5 mg l^{-1})	51
Tabela 2.27. Eficiência de remoção dos compostos por ozonização de água de superfície	52
Tabela 2.28. Eliminação de compostos farmacêuticos em reactor de laboratório pela aplicação de PAO	53
Tabela 2.29. Remoção de contaminantes por UV (40 mJ cm^{-2})	58
Tabela 2.30. Eficiência de remoção para membranas de nanofiltração (NF-90) e osmose inversa (BW30LE, ESPA2)	61
Tabela 2.31. Taxa de remoção de alguns compostos após UF e OI	62
Tabela 2.32. Eficiência de remoção de compostos por tratamento convencional e tratamento avançado	63
Tabela 2.33. Remoção de compostos nas diferentes etapas do tratamento de água para abastecimento	66
Tabela 3.1. Características da carbamazepina	69
Tabela 3.2. Concentração média de carbamazepina em águas superficiais, subterrâneas e para abastecimento	71
Tabela 3.3. Resumo dos ensaios ecotoxicológicos com carbamazepina	72
Tabela 3.4. Eficiência de remoção da carbamazepina nos diferentes processos de tratamento de água para abastecimento	73

Tabela 3.5. Rejeição da carbamazepina para as membranas de osmose inversa XLE e SC-3100	74
Tabela 3.6. Caracterização do diclofenaco	75
Tabela 3.7. Concentração média de diclofenaco em águas superficiais, subterrâneas e para abastecimento	76
Tabela 3.8. Resumo dos ensaios ecotoxicológicos com o diclofenaco	77
Tabela 3.9. Eficiências de remoção do diclofenaco para diferentes processos de tratamento de água para abastecimento	78
Tabela 3.10. Caracterização do ibuprofeno	79
Tabela 3.11. Concentração média de ibuprofeno em águas superficiais subterrâneas e para abastecimento.	80
Tabela 3.12. Resumo dos ensaios de ecotoxicidade com o ibuprofeno.	81
Tabela 3.13. Eficiências de remoção do ibuprofeno para diferentes processos de tratamento de água para abastecimento.	82
Tabela 3.14. Caracterização do ácido clofíbrico	83
Tabela 3.15. Concentração de ácido clofíbrico em águas superficiais, subterrâneas e para abastecimento	84
Tabela 3.16. Resumo dos ensaios ecotoxicológicos com o ácido clofíbrico	85
Tabela 3.17. Eficiências de remoção do ácido clofíbrico para diferentes processos de tratamento de água para abastecimento	86
Tabela 4.1. Resumo dos processos de tratamento de água com maiores taxas de remoção dos compostos seleccionados	90
Tabela 4.2. Taxas de remoção dos compostos para cada linha de tratamento	92

Introdução

1.1. Enquadramento

Actualmente, a presença de compostos farmacêuticos nas águas de consumo tem sido alvo de inúmeros estudos. Apesar das suas concentrações serem vestigiais, o efeito na saúde humana ainda não está comprovado como inofensivo.

Este tema tem merecido um crescente interesse por parte da comunidade científica, principalmente na Europa, onde tem sido objecto de diversas investigações (Kummerer, 2004), sendo que os primeiros estudos divulgados que apresentam medições dos níveis de fármacos no ambiente foram publicados em 1977 por Hignite e Azarnoff.

No início dos anos 80 foi detectado pela primeira vez o ácido clofíbrico nas águas de superfície, com concentrações inferiores a $1 \mu\text{g l}^{-1}$ (Ternes *et al.*, 2002). O ibuprofeno, composto farmacêutico com ampla utilização, foi detectado em amostras de efluentes de estações de tratamento de águas residuais (ETAR) do Canadá com concentrações máximas de $24.6 \mu\text{g l}^{-1}$ (Metcalf *et al.*, 2004), enquanto nas águas superficiais do Canadá e Alemanha o mesmo composto foi detectado em concentrações abaixo de $1 \mu\text{g l}^{-1}$ (Metcalf *et al.*, 2004; Ternes, 1998).

Na década de 90, surgiu o primeiro trabalho com uma abordagem sistemática, que apresentou os níveis de concentração dos fármacos nos rios e águas subterrâneas na Alemanha (Ternes, 1998; Heberer, 2002a). A presença dos compostos farmacêuticos, como ácido clofíbrico, bezafibrato, carbamazepina, diazepam, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e sulfametoxazol, foi confirmada nas águas na Holanda (Kujawa-Roeleveld e Zeeman, 2006), Suíça (Huber *et al.*, 2005), França, Itália, Grécia e Suécia (Ferraria *et al.*, 2003) Reino Unido (Richardson e Bowron, 1985), França, Grécia e Suécia (Andreozzi *et al.*, 2003), Espanha (Ginebreda *et al.*, 2009), E.U.A. (Cunningham *et al.*, 2010), Brasil (Daughton e Ternes, 1999) e Austrália (Khan e Ongerth, 2004).

Os recentes avanços das técnicas analíticas de detecção de compostos em concentrações vestigiais tornaram possível a identificação e quantificação de novos contaminantes nas águas de consumo.

Em 2002, estavam identificados cerca de 80 compostos farmacêuticos (Rabiet *et al.*, 2006). Actualmente, mais de 190 produtos farmacêuticos foram detectados em águas superficiais e/ou água para consumo em níveis ppb, ppt (Schwab *et al.*, 2005).

A partir dos estudos realizados verifica-se que, devido à sua composição química, alguns dos compostos farmacêuticos são persistentes no meio hídrico e que contaminam o meio receptor nas condições de descarga de efluentes (Heberer, 2002a).

1.2. Relevância do Estudo

Os estudos realizados até à data ainda são preliminares, uma vez que a questão de contaminação do meio hídrico por compostos farmacêuticos, só recentemente despoletou interesse na comunidade científica, resultando na análise das suas consequências ambientais. Apesar de se considerar que as concentrações que se detectam actualmente não têm consequências para o ambiente ou saúde humana, é necessário avaliar os efeitos da exposição a longo prazo.

De acordo com Corson (1996), a oferta dos recursos hídricos está cada vez mais comprometida na medida em que as águas superficiais e as subterrâneas estão contaminadas com compostos provenientes de águas residuais, agrícolas e municipais.

A presença dos compostos nas águas superficiais ou subterrâneas resulta da descarga de efluentes das estações de tratamento de águas residuais, assim como a aplicação dos produtos farmacêuticos na medicina veterinária são importantes vias que contribuem para a introdução contínua de compostos farmacêuticos no meio ambiente, como indica a Figura 1.1 (Madureira *et al.*, 2010).

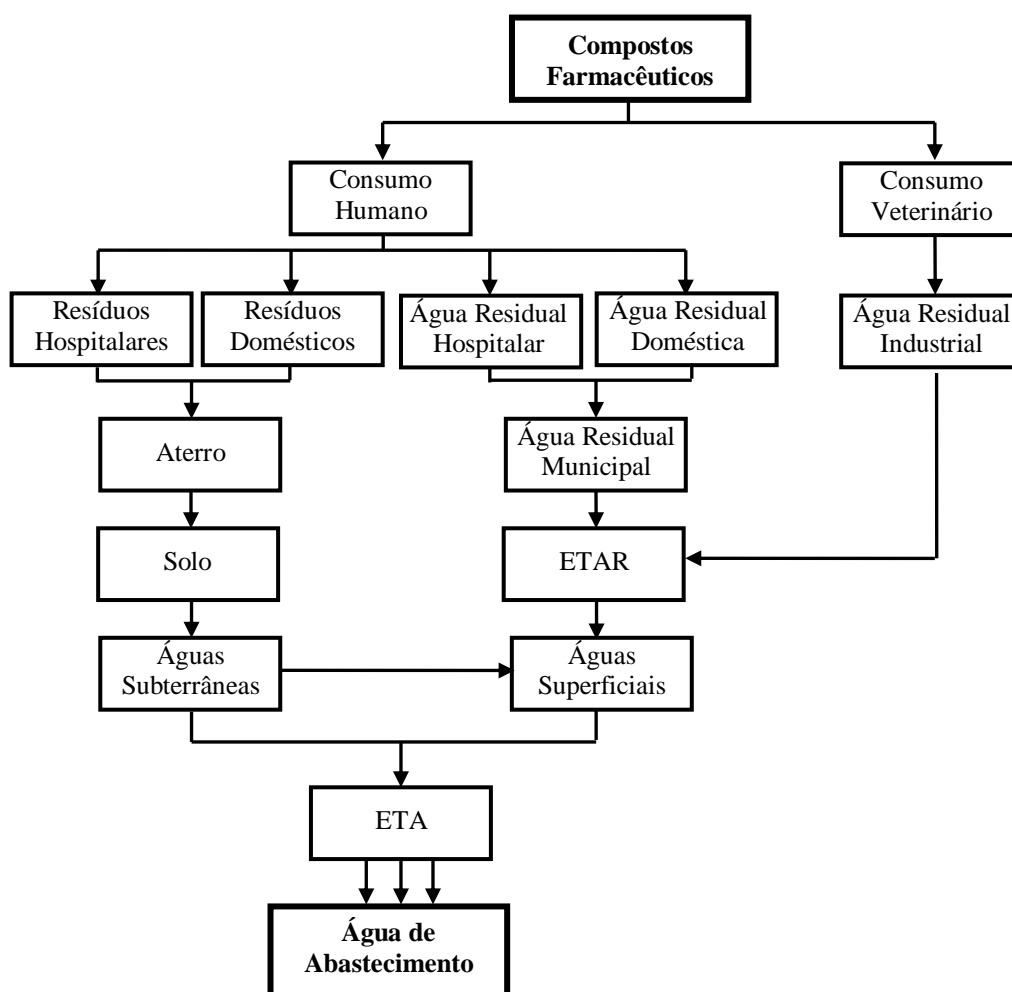


Figura 1.1. Percurso dos compostos farmacêuticos (adaptado de (Halling-Sorensen, 1998)).

A entrada dos compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos no meio hídrico resulta principalmente da sua utilização para fins terapêuticos na medicina. Como se veio a verificar através de análises à água residual, os compostos não são absorvidos na sua totalidade pelo organismo, por isso, são detectados em diferentes concentrações na água (Daughton e Ternes, 1999). Deste modo, através das águas residuais os compostos farmacêuticos podem, em concentrações variáveis, atingir as águas superficiais, subterrâneas (Farre *et al.*, 2001) e sedimentos (Zuccato *et al.*, 2000). A sua presença no meio hídrico e água para abastecimento permite concluir que os processos de tratamento convencionais não eliminam os compostos das águas residuais e para abastecimento (Ternes, 1998). Na sua maioria, as concentrações medidas nos efluentes das ETARs e em ambiente aquático estão na ordem dos $\mu\text{g l}^{-1}$ ou ng l^{-1} , ou seja, ppb ou ppt (Halling-Sorensen *et al.*, 1998).

O recente acréscimo do nível de limite de concentrações vestigiais de compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos nos recursos hídricos, normalmente menos de uma parte por bilhão, reflecte a melhoria dos métodos de laboratório de análises e o aumento associado de pesquisas de campo (Sedlak e Pinkston, 2001).

Na generalidade, estes níveis de concentrações não são considerados tóxicos para os ecossistemas (Ferraria *et al.*, 2003). No entanto, alguns estudos dizem ser necessário desenvolver ensaios para comprovar os efeitos de alguns compostos farmacêuticos persistentes e em concentrações mais elevadas no ambiente, assim como as consequências ao nível da toxicidade de mistura (Cleuvers, 2004), do desenvolvimento da resistência aos antibióticos e sobre a capacidade reprodutiva e de desenvolvimento dos organismos aquáticos devido à exposição permanente.

De forma a salvaguardar os potenciais efeitos crónicos da presença destes compostos na água torna-se relevante a aplicação de processos de tratamento de água para abastecimento com intuito de maximizar a remoção dos compostos farmacêuticos da água.

Por outro lado alguns autores referem nos seus estudos de toxicologia que os fármacos não apresentam efeitos tóxicos agudos nos organismos aquáticos com as concentrações existentes no ambiente, mas podem surgir efeitos a longo prazo, por bioacumulação, efeitos cumulativos e sinérgicos da mistura dos diferentes PhACs ou o desenvolvimento de resistência aos compostos (Fent *et al.*, 2006).

O modo de acção destes compostos nos seres humanos e ambiente ainda não é evidente. É necessário aprofundar o estudo da interacção dos compostos farmacêuticos com o ambiente em termos de benefício e risco (Rahman *et al.*, 2006).

1.3. Objectivo

Este trabalho tem como objectivo contribuir para a avaliação da persistência dos compostos farmacêuticos no ambiente, analisar os potenciais efeitos da presença destes compostos na saúde pública e sugerir o sistema de processos e operações unitárias mais adequado à sua remoção das águas de abastecimento.

Tendo por base a recolha de informação sobre a persistência dos compostos farmacêuticos seleccionados na água, neste estudo identificam-se os processos e tecnologias mais eficazes à sua remoção do meio hídrico.

1.4. Estrutura da Tese

A dissertação está estruturada de modo a que com a informação presente na revisão bibliográfica fundamente a escolha dos sistemas de tratamento apropriados para remoção dos compostos seleccionados. Desta forma, o capítulo 1 descreve a relevância, objectivos e estrutura da dissertação.

No capítulo 2 realiza-se uma abordagem teórica, relativa à presença dos compostos farmacêuticos no ambiente e às suas consequências toxicológicas para os organismos expostos, assim como às tecnologias de tratamento de água e às eficiências associadas à remoção dos compostos.

No capítulo 3 são dados a conhecer os compostos seleccionados: carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno e ácido clofíbrico. São descritas as características químicas, frequência e concentração na água, toxicologia e tecnologias eficientes para remoção de cada composto.

A discussão e conclusão são apresentadas no capítulo 4. Neste capítulo é realizada uma apreciação global do trabalho, onde são sugeridos sistemas de tratamento de água para abastecimento recomendáveis para a remoção eficaz dos compostos analisados.

No capítulo 5 indicam-se algumas propostas de interesse consideradas relevantes para trabalhos futuros e são referidas as dificuldades e os problemas encontrados, indicando-se a forma como estes poderão ser superados.

A bibliografia surge no capítulo 6.

Revisão da Literatura

Os medicamentos são produzidos em grande quantidade para a manutenção da saúde dos seres humanos e uso veterinário. Por conseguinte, os metabolitos e formas inalteradas, composto farmacêuticos activos (PhACs), são excretados e descarregados por meio dos efluentes de ETARs no meio aquático (Zhang *et al.*, 2010).

As concentrações de compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos em águas superficiais depende de vários factores: da quantidade que é consumida, da fracção que é excretada para as águas residuais, da remoção e/ou degradação dos compostos durante os processos de tratamento de águas residuais, do volume de massa de água receptora e dos processos de degradação no meio ambiente (Laak *et al.*, 2010).

Para melhor percepção da disponibilidade dos compostos no meio hídrico é importante perceber como se relaciona o consumo dos medicamentos com as concentrações detectadas. Nos estudos consultados não encontraram disponíveis estatísticas mundiais do consumo dos compostos farmacêuticos, verificando-se a avaliação desses mesmos consumos apenas em alguns países. Face a inexistência de dados estatísticos a nível nacional não é possível realizar uma análise comparativa, que fundamente as concentrações encontradas no meio hídrico.

A carbamazepina e o diclofenaco são dois dos compostos detectados mais frequentemente tanto em águas residuais como em águas superficiais ou subterrâneas, razão pela qual na Tabela 2-1 são apresentados os consumos destes compostos em diferentes países.

Tabela 2.1. Volume de consumo anual e dose *per capita* de carbamazepina e diclofenaco
(adaptada de (Zhang *et al.*, 2008)).

Países	Consumo Anual de CBZ ^a (ton)	Consumo Anual de DFC ^b (ton)	População (10 ⁶)	DPC ^c CBZ (mg)	DPC DFC (mg)
Austrália	10	4	19	526	211
Áustria	6 em 1997	6 em 1997	8	750	750
Canadá	28 em 2001	-	31	903	-
Finlândia	4,6 em 2005	-	5	920	-
França	40	16	59	678	271
Alemanha	87 em 1999	82 em 1999	82	1061	915
Inglaterra	40 em 2000	26 em 2000	49	816	531
Estados Unidos da América	43 em 2000, 35 em 2003	-	284	151	-

^aCarbamazepina; ^bDiclofenaco; ^cDose *per capita* (anual) = (Consumo Anual) / (População)

O consumo mais elevado tanto de carbamazepina como de diclofenaco é verificado na Alemanha, com cerca de 87 e 82 toneladas, respectivamente. Apesar da população na Alemanha ser superior à da maioria dos países referidos na tabela, o consumo *per capita* apresenta-se muito elevado para ambos os compostos, não sendo proporcional relativamente à população/consumo dos restantes países.

A presença da carbamazepina e diclofenaco nas águas residuais justifica-se não só pelo seu elevado consumo mas também pelo facto dos compostos não serem totalmente absorvidos pelo organismo. De acordo com Zhang *et al.* (2008) apenas cerca de 72% da carbamazepina consumida é absorvida pelo organismo enquanto para o diclofenaco a percentagem absorvida é de 35%. A relação entre os dados da Tabela 2.1 e os das percentagens de compostos absorvidos traduz-se na presença destes compostos nas águas residuais.

A descarga dos efluentes das ETARs no meio hídrico reflecte-se na presença dos compostos no ambiente e, deste modo, na exposição inadvertida por organismos *non-target*. Esta exposição pode provocar efeitos tóxicos, agudos ou crónicos nos organismos. A persistência dos compostos na água pode originar a sua bioacumulação nos tecidos dos organismos.

A água para abastecimento, de origem superficial ou subterrânea, pode por vezes estar contaminadas por pequenas concentrações de compostos farmacêuticos. Actualmente, os compostos farmacêuticos são detectados na água para consumo por toda a Europa, em cidades como Berlim, Praga ou Milão, existem diferentes estudos que identificam os compostos nestas águas (Rabiet *et al.*, 2006). As concentrações encontradas são baixas, no entanto os potenciais efeitos tóxicos nos humanos apesar de serem reduzidos, não estão estabelecidos.

2.1. Compostos Farmacêuticos no Ambiente

Recentemente, a monitorização de fármacos residuais no meio ambiente tem vindo a receber interesse por parte da comunidade científica pelo ao facto de muitas dessas substâncias serem frequentemente encontradas em efluentes de ETARs, águas superficiais e/ou subterrâneas.

Drewes *et al.* (2007) apresentam os compostos presentes na água segundo as classes de medicamentos a que pertencem. De acordo com a Tabela 2.2, a lista de produtos farmacêuticos encontrados no ambiente são compostos activos de medicamentos vulgarmente utilizados.

O ácido clofíbrico foi o primeiro composto farmacêutico a ser identificado em efluentes provenientes de ETARs nos Estados Unidos e, por consequência, em águas superficiais (Heberer *et al.*, 2000). Este composto e os seus metabolitos (exemplo, bezafibrato) são compostos farmacêuticos responsáveis pela regulação de lípidos. A carbamazepina, composto frequentemente detectado no meio hídrico, tem como fim terapêutico o tratamento da epilepsia com um elevado consumo em determinados países. Os compostos ácido acetilsalicílico, o naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno pertencem ao grupo dos anti-inflamatórios vulgarmente consumidos. Os compostos apresentados na Tabela 2.2 são alguns dos compostos farmacêuticos com mais evidência na literatura como sendo os que mais frequentemente são detectados em amostras de água residual, superficial e subterrânea.

Tabela 2.2. Lista parcial de compostos farmacêuticos detectados no meio hídrico (adaptado de (Drewes *et al.*, 2007)).

Classes dos Compostos Farmacêuticos	Compostos Farmacêuticos
Antibióticos	Sulfametoxazol, sulfametazina
Analgésicos/ Anti-inflamatórios	Diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ácido acetilsalicílico
Reguladores de Lípidos	Bezafibrato, gemfibrozil, ácido clofíbrico, ácido fenofíbrico
Antipilépticos	Carbamazepina, primidona
Beta-bloqueadores	Metoprolol, propranolol, nadolol, timolol
Outros	Diazepam, fluoxetina

Num estudo realizado por Zwiener e Frimmel (2004) são apresentados alguns dos compostos referidos e as respectivas concentrações detectadas em águas residuais e superficiais na Alemanha (Tabela 2.3). As concentrações detectadas na água residual são superiores às da água superficial devido ao volume da massa de água. A detecção dos compostos em água de superfície conduz à preocupação destas concentrações estarem presentes na água de abastecimento. No caso do ácido clofíbrico, a sua presença foi detectada na água para abastecimento em Berlim pela primeira vez em 1993 (Heberer *et al.*, 2000).

Tabela 2.3. Intervalo de concentrações detectadas em águas residuais e superficiais na Alemanha (adaptado de (Zwiener e Frimmel, 2004)).

Compostos	Concentração em AR ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Concentração em água de superfície ($\mu\text{g l}^{-1}$)
Ácido clofíbrico	0.46-1.56	0.005-0.30
Bezafibrato	0.25-4.56	0.005-0.38
Ibuprofeno	0.05-3.35	0.05-0.28
Diclofenaco	0.005-1.59	0.005-0.49
Ácido acetilsalicílico	0.05-1.51	<0.05
Carbamazepina	6.90	1.1
Sulfametoxazol	2.0	0.48
Iopamidol	15.0	2.8

Apesar das concentrações apresentadas na Tabela 2.3 serem reduzidas, estes valores revelam que os compostos farmacêuticos são persistentes e não são facilmente biodegradados no meio hídrico.

Verifica-se assim que estes compostos são detectados, ainda que em baixas concentrações, nas águas de superfície, sendo que estas são utilizadas como origem de água para abastecimento.

Devido à remoção incompleta de compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos durante o tratamento da água residual, foram seleccionados alguns compostos farmacêuticos para verificar a sua existência e concentração nos efluentes das ETARs na Alemanha. A Tabela 2.4 apresenta as concentrações dos compostos analisados em diferentes efluentes e o número de vezes que não foi possível encontrar vestígios destes nas amostras recolhidas.

Tabela 2.4. Concentrações de compostos farmacêuticos identificados em amostras de efluente, número de amostras recolhidas e número de amostras em que os compostos não é detectados na Alemanha (adaptado de (Ternes, 1998)).

Composto	Limite de detecção ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Média ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Máxima ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Nº de amostras recolhidas	Nº de amostras não detectadas ^a
Bezafibrato	0.25	2.2	4.6	48	1
Ácido clofíbrico	0.050	0.36	1.6	49	2
Diclofenaco	0.050	0.81	2.1	49	0
Ibuprofeno	0.050	0.37	3.4	49	7
Naproxeno	0.050	0.30	0.52	10	10
Ácido acetilsalicílico	0.10	0.22	1.5	49	27
Carbamazepina	0.050	2.1	6.3	30	0
Diazepam	0.030	n.d.	0.040	20	12

^a Número de amostras em que não foram detectadas concentrações superiores às do limite de detecção; n.d. – não detectado.

A carbamazepina é o composto farmacêutico que apresenta concentração máxima mais elevada, $6.3 \mu\text{g l}^{-1}$ e é detectado em todas as amostras recolhidas, assim como o diclofenaco. O naproxeno não foi detectado em nenhuma das amostras com concentrações superiores a $0.050 \mu\text{g l}^{-1}$. A carbamazepina, o bezafibrato, o ibuprofeno, ácido clofíbrico e o ácido acetilsalicílico são os compostos detectados com concentrações mais elevadas.

No Canadá foi realizado um estudo similar ao da Alemanha, onde foram recolhidas amostras de água de efluente de ETARs e analisados os compostos farmacêuticos presentes. Na Tabela 2.5 estão identificados alguns dos compostos farmacêuticos, a concentração média e máxima verificada nas amostras recolhidas e o número de amostras em que o composto não foi identificado.

Tabela 2.5. Concentrações de compostos farmacêuticos identificados em amostras de efluente, número de amostras recolhidas e número de amostras com composto não detectados no Canadá (adaptado de (Metcalf *et al.*, 2004)).

Composto	Média ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Máxima ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Nº de amostras recolhidas	Nº de amostras não detectadas
Bezafibrato	0.052	0.200	48	15
Ácido clofíbrico	0.030	0.076	26	22
Diclofenaco	0.359	28.40	26	15
Ibuprofeno	1.885	24.6	26	7
Naproxeno	0.168	0.855	26	15
Ácido acetilsalicílico	3.60	59.60	18	12
Carbamazepina	0.107	2.30	26	0
Fluoxetina	0.050	0.142	7	2

Segundo os dados apresentados sugerem que as concentrações médias dos compostos nos efluentes canadianos são inferiores às identificadas nos efluentes alemães. No entanto, o diclofenaco, o ibuprofeno e ácido acetilsalicílico apresentam valores muito superiores na concentração máxima verificada.

Assim como na Alemanha a carbamazepina foi o único composto farmacêutico detectado em todas as amostras colectadas para este estudo. Contudo, foi para o ácido acetilsalicílico que se verificou a concentração mais elevada no meio.

Pela análise e comparação das Tabelas 2.4 e 2.5 é possível verificar que o composto com maior variação na concentração máxima detectada foi o ibuprofeno, $3.4 \mu\text{g l}^{-1}$ e $24.6 \mu\text{g l}^{-1}$, na Alemanha e Canadá, respectivamente.

As análises feitas aos efluentes de ETARs na Alemanha e Canadá foram complementadas com novas análises aos mesmos compostos mas no meio receptor da descarga. De forma a analisar a sua persistência no meio hídrico as Tabela 2.6 e Tabela 2.7 apresentam os dados referentes ao estudo nos dois países.

Tabela 2.6. Concentrações de compostos farmacêuticos identificados em águas superficiais na Alemanha (adaptado de (Ternes, 1998)).

Composto	Limite de detecção ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Média ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Máxima ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Nº de amostras recolhidas	Nº de amostras não detectadas ^a
Bezafibrato	0.025	0.35	3.1	43	4
Ácido clofíbrico	0.010	0.066	0.55	43	8
Diclofenaco	0.010	0.15	1.20	43	0
Ibuprofeno	0.010	0.07	0.53	43	8
Naproxeno	0.010	0.07	0.39	20	0
Ácido acetilsalicílico	0.020	n.d.	0.34	43	26
Carbamazepina	0.030	0.020	0.650	26	2
Diazepam	0.030	n.d	n.d	30	30

^a Número de amostras em que não foram detectadas concentrações superiores às do limite de detecção; n.d. – não detectado.

Tabela 2.7. Concentrações de compostos farmacêuticos identificados em águas superficiais perto de descargas de efluentes de ETARs no Canadá (adaptado de (Metcalf *et al.*, 2004)).

Composto	Média ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Máxima ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Nº de amostras recolhidas	Nº de amostras não detectadas ^a
Bezafibrato	0.052	0.200	48	36
Ácido clofíbrico	0.015	0.175	48	33
Diclofenaco	0.026	0.194	48	43
Ibuprofeno	0.064	0.790	48	39
Naproxeno	0.094	0.551	48	34
Ácido acetilsalicílico	-	-	-	-
Carbamazepina	0.020	0.650	46	22
Fluoxetina	0.013	0.046	5	3

^a Número de amostras em que não foram detectadas concentrações superiores às do limite de detecção; “-”: sem informação.

A análise da Tabela 2.6 permite verificar que apenas o diazepam não foi detectado nas águas superficiais, os outros compostos analisados nos efluentes foram detectados nestas amostras, apesar de existirem em menor concentração. O bezafibrato é o composto com maior concentração nas águas superficiais, $3.1 \mu\text{g l}^{-1}$ é a concentração máxima detectada. O diclofenaco e o naproxeno foram detectados em todas as amostras recolhidas, as concentrações médias do naproxeno são relativamente mais baixas que as do diclofenaco, $0.07 \mu\text{g l}^{-1}$ e $0.15 \mu\text{g l}^{-1}$, respectivamente.

Os dados da Tabela 2.7 revelam que os compostos analisados estão presentes num menor número de amostras que nas águas residuais. O ácido acetilsalicílico não foi analisado nas águas superficiais. O ácido clofíbrico foi o composto presente num maior número de amostras e o ibuprofeno apresenta a concentração máxima mais elevada.

De acordo com os estudos realizados por Ternes (1998) e Metcalfe *et al.* (2004) as concentrações médias detectadas nos efluentes de ETARs dos dois países são no seu total idênticas, mas as concentrações máximas no Canadá são muito superiores às da Alemanha. Em ambos os países o tratamento de água residual mais utilizado é o secundário ou terciário. Sendo que o facto das concentrações máximas serem mais elevadas no Canadá é justificado pelo consumo ser superior ou pela taxa de remoção dos compostos ser inferior no Canadá. Nas águas superficiais, as concentrações detectadas são superiores na Alemanha em relação às do Canadá, esta situação deve-se a melhores condições de biodegradabilidade ou às descargas serem realizadas em maiores volumes de água. Para ambos os estudos era importante averiguar o método de detecção para que a comparação fosse realizada com base nos métodos utilizados em cada caso.

No sul de França foi realizado um estudo que permite comparar as concentrações dos compostos nos efluentes de ETARs com as da água subterrânea para abastecimento. Na Figura 2.1 estão identificados os pontos de recolha das amostras de água de subterrânea e de água residual.

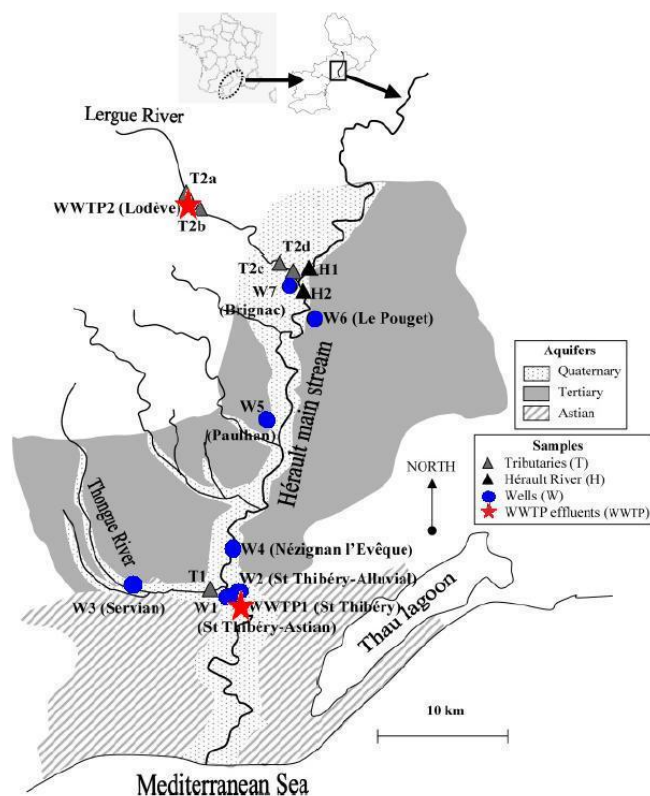


Figura 2.1. Localização das captações de água de abastecimento (W) e das estações de tratamento de água (WWTP) (adaptado de (Rabiet *et al.*, 2006)).

A descarga de efluentes de ETARs é também uma fonte de contaminação dos aquíferos, por meio de descarga directa ou de absorção dos contaminantes pelo solo. A proporção de água reciclada dentro de uma bacia hidrográfica, ou seja, a proporção de águas residuais presentes na água de abastecimento, aumenta com a quantidade de água removida dos rios e aquíferos

A água reciclada é uma importante fonte de recarga dos aquíferos. Neste estudo, no Rio Hérault, a água reciclada constitui de 20% a 30% da fonte de recarga de alguns aquíferos (Rabiet *et al.*, 2005).

Na análise de Rabiet *et al.* (2006) foram identificados alguns compostos farmacêuticos na recolha de amostras das captações de água de abastecimento. As concentrações dos compostos farmacêuticos analisados nas amostras de água residual e subterrânea são apresentados na Tabela 2.8.

Tabela 2.8. Concentração dos compostos farmacêuticos em diferentes captações de água para abastecimento e de descarga de água residual, em França (adaptado de (Rabiet *et al.*, 2006)).

Compostos	Água de Abastecimento (ng l ⁻¹)							Água Residual (ng l ⁻¹)	
	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	WWTP1	WWTP2
Ácido acetilsalicílico	n.d.	1.4	0.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	23	51
Diclofenaco	2.1	2.4	2.3	1.4	2.5	n.d.	2.1	486	211
Ibuprofeno	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.2	0.6	0.2	219	18
Cetoprofeno	n.d.	0.6	n.d.	n.d.	n.d.	3.0	0.31	1081	22
Naproxeno	0.15	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	0.2	n.d.	289	42
Paracetamol	8.3	11.2	n.d.	9.9	42.5	9.6	211	11300	108
Amitriptilina	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6.0
Doxepina	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Imipramina	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Clenbuterol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6.0	n.d.
Salbutamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Terbutalina	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Diazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Carbamazepina	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	43.2	13.9	157	293
Nordazepam	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	8
Gemfibrozila	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	17	13
Soma de Concentração	10.55	15.6	2.6	11.3	45.3	56.6	227.51	13572	766

n.d. – não detectado.

As concentrações de compostos farmacêuticos nas água de abastecimento são reduzidas e variáveis de acordo com o volume de água. A fonte de abastecimento 7 a que apresenta, no geral, o nível mais elevado de compostos e de concentração detectadas, sendo o ponto de amostragem mais próximo de uma descarga de um efluente de ETARs, o WWTP2.

Os compostos amitriptilina, doxepina, imipramina, clenbutero, salbutamol, terbutalina e diazepam não apresentam concentrações detectáveis nas águas de abastecimento. O ácido acetilsalicílico é o composto mais consumido mundialmente, em França tem um consumo de 880 ton ano⁻¹, no entanto é detectado em baixas concentrações nas águas residuais e muito próximo dos limites de detecção (0.2 ng l⁻¹) nos pontos de amostragem das águas de abastecimento (Rabiet *et al.*, 2006). O ibuprofeno, composto com elevado consumo, em França (166 ton ano⁻¹), apresenta concentração elevada no efluente WWTP1, 219 ng l⁻¹, para as águas de abastecimento as concentrações são mais baixas, variam entre 0.2 ng l⁻¹ e 0.6ng l⁻¹.

Os compostos que dominam as concentrações mais elevadas nas águas de abastecimento deste estudo são o paracetamol, o diclofenaco e a carbamazepina. O paracetamol representa a maior contribuição de contaminação na água do WWTP1, este composto tem um grande consumo em França, cerca de 2294 ton ano⁻¹. Nas águas de abastecimento é detectado em quase todos os pontos de amostragem, com concentrações variáveis 8.3 ng l⁻¹ a 211 ng l⁻¹ (Rabiet *et al.*, 2006). O diclofenaco está presente em concentrações elevadas nos dois efluentes de águas residuais, assim como a carbamazepina. Nas águas de abastecimento a carbamazepina apenas é detectada nos pontos mais próximos da descarga de WWTP2, na W6 e W7.

Num estudo de Madureira *et al.* (2010), realizado no estuário do rio Douro, a carbamazepina foi o único composto com 100% de frequência de detecção nas amostras recolhidas seguida pelo propranolol (38%), trimetoprim (34%) e sulfametoxazol (33%). As concentrações foram quantificadas em níveis mais elevados no trecho inferior do estuário, principalmente perto da estação de tratamento de águas residuais, as concentrações quantificadas são apresentadas na Tabela 2.9.

Tabela 2.9. Intervalo de concentração dos compostos identificados no rio Douro, Portugal (adaptado de (Madureira, *et al.*, 2010)).

Compostos	Intervalo de Concentração ($\mu\text{g l}^{-1}$)
Trimetoprim	16.2 - 230
Propranolol	0.60 - 8.10
Sulfametoxazol	33.0 - 446
Carbamazepina	0.54 - 7.30
Diazepam	13.0 - 176
Ácido fenofibríco	6.00 - 81.0

Nas águas superficiais, as concentrações de carbamazepina são relativamente baixas e variáveis consoante os países (Figura 2.2). A maior concentração de carbamazepina detectada em águas de superfície foi de 1075 ng l^{-1} , em Berlim (Heberer, 2002b). A sua presença também foi detectada na água do mar, com uma concentração de 2 ng l^{-1} (Weigel *et al.*, 2001).

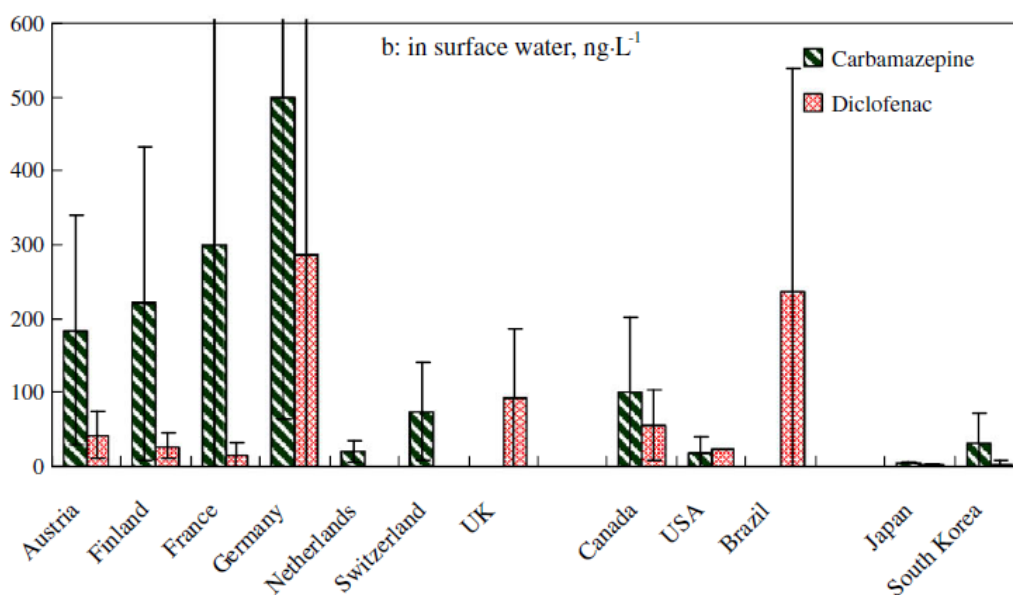


Figura 2.2. Concentrações médias de carbamazepina e diclofenaco em diferentes países (adaptado de (Zhang *et al.*, 2008)).

O diclofenaco tem concentrações inferiores à da carbamazepina em todos os países apresentados, com excepção do Reino Unido e Brasil, onde na Figura 2.2 se pode observar que não existe informação sobre a existência de carbamazepina nas águas de superfície.

De acordo com o estudo de Kasprzyk-Hordern *et al.* (2008) alguns compostos farmacêuticos são detectados na água de abastecimento da Holanda. Os compostos apresentados não apresentam valores de concentração média na água superiores aos do limite humano, no entanto, a exposição contínua a estas concentrações ainda não está comprovada como inofensiva. Os compostos mesmo em baixas concentrações no ambiente podem causar efeitos indesejáveis, devido à sua entrada contínua no meio hídrico e aos efeitos sinérgicos (Tabela 2.10).

Tabela 2.10. Limites dos compostos farmacêuticos na água para consumo humano
(adaptada de (Zuccato *et al.*, 2006)).

Compostos	Standard de AA ^a (µg l ⁻¹)	Limite Humano (µg l ⁻¹)	Limite Ambiental (µg l ⁻¹)	Concentração Média (µg l ⁻¹)	MOS ^b
Ácido acetilsalicílico	0.1	25	168	0.290	0.35
Carbamazepina	0.1	50	2.5	<0.025	>4
Ácido clofíbrico	0.1	30	1	0.270	0.37
Fenofibrato	0.1	50	1	0.210	0.48
Diclofenaco	0.1	7.5	1	0.006	17
Ibuprofeno	0.1	150	9.1	0.003	33
Sulfametoxazol	0.1	75	0.2	<0.025	>4
Etinilestradiol	0.1	0.005	0.0001	0.0225	0.004

^a Água de Abastecimento; ^b MOS – *Margin of safety*, é calculado como (limite mínimo) / (concentração média na água de consumo)

2.2. Métodos de detecção dos compostos farmacêuticos na água

A crescente preocupação sobre a ocorrência de compostos farmacêuticos e produtos para cuidados pessoais (PCP) nas águas superficiais e subterrâneas originou a necessidade de identificação e quantificação destes contaminantes.

O progresso no desenvolvimento de novos e mais eficientes métodos de análise multi-resíduos cromatográfica disponibilizou a sua detecção e quantificação, em corpos de água naturais e águas residuais, em concentrações na faixa de ng l⁻¹ (Ginebreda *et al.*, 2009).

Actualmente, existem diversos métodos analíticos para determinar os compostos contaminantes no meio hídrico. Os métodos mais utilizados baseiam-se na extracção da fase sólida (SPE) seguida por determinação cromatográfica. A cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC) e a de ultra *performance* (UPLC) são as mais utilizadas, estas técnicas permitem resultados rápidos e de alta resolução.

A aplicação de tecnologias avançadas LC-MS para análise ambiental permitiu a determinação de um grande número de compostos, especialmente os compostos polares, que anteriormente eram difíceis ou mesmo impossíveis de analisar (Alda *et al.*, 2003).

Segundo Kasprzyk-Hordern, *et al.* (2008) o método (SPE-)LC-ESI-MS/MS possibilita a detecção de cerca de 50 compostos farmacêuticos em águas residuais ou de superfície. Esta metodologia é composta por extracção em fase sólida seguida de cromatografia líquida acoplada a uma fonte de ionização por *electrospray tandem* espectrometria de massa (MS/MS) (Farré *et al.*, 2001).

Os métodos utilizados na detecção dos compostos variam consoante as suas características físicas. A Tabela 2.11 apresenta diferentes métodos de detecção de compostos farmacêuticos em águas superficiais ou subterrâneas.

Tabela 2.11. Métodos utilizados na determinação de diferentes compostos farmacêuticos
(adaptado de (Alda *et al.*, 2003)).

Compostos	Método de Extracção	Método de Detecção	Referência
Trimetoprim, ibuprofeno, fluoxetina, gemfibrozil	SPE	ESI(PI)-MS	(Kolpin, <i>et al.</i> , 2006)
Paracetamol, carbamazepina, ácido clofíbrico, naproxeno, benzafibrato, diclofenaco, ibuprofeno	SPE	ESI-MS-APCI-MS	(Ahrer, <i>et al.</i> , 2001)
Ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, diclofenaco, gemfibrozil	SPE	ESI(PI)-MS-MS	(Farré, <i>et al.</i> , 2001)

(PI) – Positive Ionization; APCI – Atmospheric Pressure Chemical Ionization.

A cromatografia gasosa associada à espectrometria de massa (GC/MS) é considerada uma técnica analítica adequada para a análise de misturas complexas. No entanto, o método LC-MS oferece uma melhoria versus GC-MS devido a este apenas ser aplicável a moléculas relativamente voláteis e termicamente estáveis.

Os imunoensaios ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) também apresentam vantagens na sua utilização: velocidade, sensibilidade, selectividade, simplicidade e custo reduzido para a monitorização da qualidade da água. Alguns cientistas não consideram esta técnica eficaz para obter um valor absoluto, para isso é necessário complementar com GC ou HPLC (Aherne, 1993). Estes métodos são essenciais para avaliar o risco ambiental dos compostos farmacêuticos e certificar a qualidade da água.

2.3. Ecotoxicologia dos compostos farmacêuticos

Segundo USEPA (1985), tanto as águas superficiais como as subterrâneas têm vindo a sofrer deterioração, quer seja pela adição de novos produtos químicos quer por contaminação biológica. A contaminação química merece grande atenção na sociedade, uma vez que o uso de substâncias sintéticas tem aumentado de maneira quase exponencial. A União Europeia tem registado cerca de 3000 compostos activos (PhAC) (Li e Randak, 2009), no entanto, nem todos estes compostos são alvo de estudo ecotoxicológico. Apesar dos compostos farmacêuticos serem utilizados para fins medicinais benéficos, a sua presença nas águas de superfície indica que muitos desses compostos podem ter efeitos prejudiciais sobre os ecossistemas aquáticos e para a saúde humana (Boyd e Furlong, 2002).

Recentemente, na Europa e nos EUA sentiu-se a necessidade de esclarecer a influência ecológica da ocorrência de compostos farmacêuticos no meio hídrico (Han *et al.*, 2006). Foram desenvolvidos procedimentos de avaliação de risco ambiental com base em dados ecotoxicológicos. Os efeitos de alguns compostos nos organismos aquáticos têm sido investigados em ensaios de toxicidade aguda. No entanto, a toxicidade crónica e os seus potenciais efeitos são apenas marginalmente conhecidos (Fent *et al.*, 2006).

Os compostos farmacêuticos presentes no ambiente interagem com os organismos nos ecossistemas, interferência essa que afecta significativamente a sua fisiologia, metabolismo e comportamento (Dietrich *et al.*, 2002). A toxicologia crónica pode alterar a defesa imunológica dos organismos tornando-os mais susceptíveis a doenças (Filho *et al.*, 2007).

Os ensaios de toxicidade podem ser utilizados para avaliar a sensibilidade relativa dos organismos aquáticos para um determinado contaminante, para avaliar a qualidade da água e das concentrações seguras para a preservação da vida aquática, para calcular a eficiência dos diferentes processos de tratamento em termos ecotoxicológicos (Metcalf e Eddy, 2003).

A sensibilidade dos organismos a um contaminante estima-se pelos efeitos provenientes da exposição a químicos, como seja alterações na mortalidade, crescimento, reprodução, patologias, comportamento, fisiologia e bioquímica dos organismos e, consequentemente, aferir as concentrações e durações de exposição necessárias para provocar efeitos críticos. Os dados recolhidos através destes testes permitem alimentar bases de dados que podem ser utilizadas para avaliar o risco associado a uma situação onde é definido o agente químico, o organismo e as condições de exposição (Rand e Petrocelli, 1985).

Os efeitos de toxicidade são, geralmente, observados em concentrações acima de $1 \mu\text{g l}^{-1}$, no entanto, é importante salientar que os bioensaios de toxicidade focam efeitos agudos, quando na realidade os organismos aquáticos são expostos a baixas concentrações de forma contínua e, portanto, efeitos crónicos são mais prováveis (Melo *et al.*, 2009).

A maioria dos estudos analisa a toxicidade de cada composto farmacêutico para os organismos no ambiente aquático, no entanto, os compostos estão presentes nos ecossistemas como misturas complexas (Gros *et al.*, 2009). Embora individualmente a concentração dos compostos detectados nas águas seja baixa, as concentrações combinadas podem revelar uma resposta ecotoxicológica significativa (Brain *et al.*, 2004).

A toxicidade de um composto é, geralmente, expressa pelos parâmetros da Tabela 2-12. Os parâmetros analisados nos testes de toxicidade procuram identificar os efeitos do composto com propriedade tóxicas.

Tabela 2-12. Parâmetros e efeitos de toxicidade aguda e crónica.

Toxicidade	Parâmetros	Efeitos
Aguda	EC ₅₀ (<i>Effective Concentration</i>)	Luminescência, mobilidade
	LC ₅₀ (<i>Lethal Concentration</i>)	Morte
Crónica	NOEL (<i>Non-Observed Effect Level</i>), NOEC (<i>Non-Observed Effect Concentration</i>)	Não são observados efeitos
	LOEL (<i>Lowest Observed Effect Level</i>), LOEC (<i>Lowest Observed Effect Concentration</i>)	Alterações no crescimento, reprodução, metabolismo e/ou morfologia

O efeito agudo é definido como sendo uma resposta severa e com rapidez dos organismos aquáticos a um estímulo que se pode manifestar num período de até 96 horas, causando quase sempre a letalidade, para alguns organismos, como a *Daphnia magna* e *Vibrio fischeri*, a imobilidade e luminescência, respectivamente, são considerados efeitos tóxicos agudos (Rand e Petrocelli, 1985).

Os bioensaios crónicos procuram efeitos a longo prazo, efeitos esses que expressam a toxicologia do contaminante num período de tempo que varia consoante o tempo de vida de cada organismo.

2.3.1. Efeitos e Ensaios de Ecotoxicidade

De acordo com Rand e Petrocelli (1985), os testes de toxicidade aquática têm por objectivo determinar, sob condições controladas, a concentração da substância química que causa efeitos prejudiciais a um grupo de organismos-teste durante um certo período de tempo.

Ferrari *et al.* (2003) realizaram um estudo com o objectivo de estabelecer dados mais completos sobre a ecotoxicidade dos PhACs (carbamazepina, ácido clofíbrico e diclofenaco), que foram detectados e quantificados durante a monitorização de efluentes STP em França, Grécia, Itália e Suécia (Tabela 2.13).

Tabela 2.13. Bioensaios aplicados no estudo de toxicidade da carbamazepina, ácido clofíbrico e diclofenaco (adaptado de (Ferraria *et al.*, 2003)).

Toxicidade	Bioensaio	Espécies	Tempo de exposição	Parâmetro de avaliação	Parâmetro de medição
Aguda	<i>Microtox</i> (bactérias)	<i>V. fischeri</i>	30min	Luminescência	EC ₅₀
	<i>Daphnids</i> (crustáceos)	<i>D. magna</i>	48h	Mobilidade	EC ₅₀
	<i>Ceriodaphnids</i> (crustáceos)	<i>C. dubia</i>	48h	Mobilidade	EC ₅₀
Crónica	Algas	<i>P. subcapitata</i>	96h	Crescimento	NOEC, LOEC
	<i>Ceriodaphnids</i> (crustáceos)	<i>C. dubia</i>	7dias	Reprodução	NOEC, LOEC
	Peixes	<i>D. rerio</i>	10dias	Mortalidade dos embriões e larvas	NOEC, LOEC

As características dos bioensaios estão presentes na Tabela 2.13. Para estimar a toxicidade aguda e crónica dos três compostos seleccionados foram preparados ensaios em bactérias, algas, microcrustáceos e peixes, os resultados são referidos na Tabela 2.14.

Tabela 2.14. Resultados dos bioensaios de toxicidade aguda e crónica
(adaptado de (Ferraria *et al.*, 2003)).

Toxicidade	Teste	Parâmetro	Resultados ($\mu\text{g l}^{-1}$)		
			Carbamazepina	Ácido Clofíbrico	Diclofenaco
Aguda	<i>Microtox</i> (30min)	EC ₅₀	>81	91.827	11.454
	<i>D. magna</i> (48h)	EC ₅₀	>13.8	>200	224.30
	<i>C. dubia</i> (48h)	EC ₅₀	>77.7	>200	22.704
Crónica	<i>P. subcapitata</i> (96h)	NOEC	-	75	10
		LOEC	>100	150	20000
	<i>C. dubia</i> (7dias)	NOEC	25	640	1000
		LOEC	100	2560	2000
	<i>D. rerio</i> (10dias)	NOEC	25	700	4000
		LOEC	50	1400	8000

Os bioensaios realizados revelam efeitos de toxicidade aguda dos compostos, EC₅₀, com concentrações superiores a 11.4 $\mu\text{g l}^{-1}$. O ensaio *Microtox* demonstra que a bactéria *Vibrio fischeri* é a espécie com maior sensibilidade ao diclofenaco. Os ensaios com *Daphnia magna* e *Ceriodaphnia dubia* evidenciam a insensibilidade destes organismos ao ácido clofíbrico. Para a carbamazepina os testes de ecotoxicidade aguda não se mostraram conclusivos.

Para os bioensaios de toxicidade crónica as concentrações dos compostos testados são, na generalidade, mais elevadas. A carbamazepina apresenta toxicidade letal nos embriões de *Danio rerio* com a menor concentração dos ensaios, 50 $\mu\text{g l}^{-1}$. O diclofenaco é o composto de que resultam efeitos crónicos com concentrações mais elevadas, deste modo é o composto menos tóxico. Os testes de toxicidade crónica revelam que a *Pseudokirchneriella subcapitata* foi a espécie que demonstrou maior sensibilidade aos compostos.

Ginebreda *et al.* (2009) avaliaram as concentrações ambientais e os valores de ecotoxicidade dos compostos utilizando três bioensaios, com peixes, *Daphnia magna* e algas. Cada bioensaio revela a sensibilidade do organismo ao composto. A Tabela 2.15 apresenta os resultados do estudo.

Tabela 2.15. EC₅₀ de compostos farmacêuticos para peixes, *Daphnia magna* e algas (adaptado de (Ginebreda *et al.*, 2009)).

Compostos	Peixes	<i>Daphnia magna</i>	Algas
	EC ₅₀ (mg l ⁻¹)	EC ₅₀ (mg l ⁻¹)	EC ₅₀ (mg l ⁻¹)
Naproxeno	34	15	22
Ibuprofeno	5	9.02	4
Diclofenaco	532	22	14.5
Ácido salicílico	1.29	59	48
Cetoprofeno	32	248	164
Bezafibrato	6	30	18
Ácido clofíbrico	53	0.11	192
Carbamazepina	35.4	76.3	85
Sulfametoxazol	562.5	25.20	-

Os compostos farmacêuticos analisados evidenciam a sensibilidade dos organismos testados ao ibuprofeno, visto ser o composto com menores concentrações de EC₅₀. No entanto, o valor mais baixo de EC₅₀ é para a exposição da *Daphnia magna* ao ácido clofíbrico. O sulfametoxazol é composto menos tóxico para os peixes.

Henschel *et al.* (1997) analisaram a toxicidade de quatro substâncias (ácido salicílico, paracetamol, ácido clofíbrico e metotrexato) em algas, *Daphnia*, embriões de peixes, ciliados bactérias luminescentes e células de peixes. A Tabela 2.16 apresenta os dados obtidos no estudo.

Tabela 2.16. Dados ecotoxicológicos de compostos farmacêuticos, EC₅₀ (adaptado de (Henschel *et al.*, 1997)).

Organismos	EC ₅₀ (mg l ⁻¹)			
	Ácido salicílico	Paracetamol	Ácido clofíbrico	Metotrexato
Algas	>100	134	89	260
<i>Daphnia</i> , (efeito agudo)	118	50	106	>1000
Embriões de peixe				
(Mortalidade)	37	378	86	85
(Pulsção)	50	920	126	142
Ciliados	>100	112	175	45
Bactérias <i>Lumin</i>	90	650	100	1220
Células <i>in vitro</i>	>500	19	14	3

Os valores de EC_{50} verificam-se mais sensíveis para diferentes organismos dependendo do composto a que são expostos. Assim, os embriões de peixe apresentam maior sensibilidade quando expostos ao ácido salicílico, assim como as bactérias *Lumin*. Para a *Daphnia* o paracetamol é composto a que se verifica uma reacção tóxica a menor concentração. As células *in vitro* e os ciliados manifestam maior susceptibilidade ao metotrexato. Enquanto para as algas o composto com maior toxicidade é o ácido clofíbrico.

A mortalidade (LC_{50}) e a inibição da reprodução (NOEC) foram medidas na exposição da *D. magna* a nove compostos farmacêuticos. Os resultados indicaram que a maioria dos compostos testados não revelou toxicidade para os organismos aquáticos (Tabela 2.17).

Tabela 2.17. Testes de ecotoxicidade na *Daphnia magna*
(adaptado de (Han *et al.*, 2006)).

Compostos	LC_{50} (mg l ⁻¹)	Classificação ^a	NOEC (mg l ⁻¹)
Diclofenaco	80.1	Perigoso	10
Ibuprofeno	132.6	Não tóxico	20
Ácido Clofíbrico	141.2	Não tóxico	40
Carbamazepina	111	Não tóxico	-
Ácido Salicílico	111.7	Não tóxico	-
Gemfibrozil	10.4	Perigoso	-
Paracetamol	20.1	Perigoso	-
Bezafibrato	30.3	Perigoso	-
Ácido tolfenâmico	7.4	Tóxico	-

^a Muito tóxico <1 mg l⁻¹; Tóxico 1 a 10 mg l⁻¹; Perigoso 10 a 100 mg l⁻¹; Não tóxico >100 mg l⁻¹

Segundo Han *et al.* (2006) o ácido tolfenâmico é o composto que apresenta menor LC_{50} e, de acordo com a classificação, é tóxico para a *Daphnia magna*. No estudo os compostos diclofenaco, ibuprofeno e ácido clofíbrico não apresentam toxicidade crónica para *Daphnia magna* nas concentrações testadas.

Os estudos apresentados realçam uma abordagem baseada nos resultados ecotoxicológicos de laboratório, estes são relevantes para a identificação e quantificação de risco dos compostos. Contudo, os bioensaios não reflectem a situação real do ecossistema, uma vez que muitos outros factores simultâneos podem estar igualmente presentes (Ginebreda *et al.*, 2009).

A maioria dos estudos analisa a toxicidade de cada composto farmacêutico para os organismos no ambiente aquático. No entanto, no ambiente os compostos estão presentes como misturas complexas e, por vezes, actuam em sinergia. Embora a concentração de fármacos individuais encontrados em águas de superfície ser reduzida, as concentrações combinadas dos compostos pode revelar efeitos ecotoxicológicos significativos. Deste modo, a estimativa directa dos efeitos provocados pelos contaminantes sobre os ecossistemas é complexa de reproduzir em ensaios laboratoriais (Quinn *et al.*, 2009).

Para a maioria dos ensaios ecotoxicológicos com compostos farmacêuticos não ocorrem efeitos para concentrações inferiores a 1 mg l⁻¹. Este valor encontra-se entre as concentrações presentes no ambiente e as utilizadas nos ensaios toxicológicos (Ginebreda *et al.*, 2009).

2.4. Efeitos Tóxicos sobre a Saúde Humana

Os compostos farmacêuticos são concebidos/desenhados para agir directamente sobre os organismos alvo. No entanto, é possível detectá-los em concentrações muito reduzidas no ambiente hídrico. Estas concentrações, na ordem das ppm ou ppt, são muito inferiores às doses terapêuticas, mesmo comparando com os níveis detectados mais elevados.

A maioria dos bioensaios toxicológicos na área dos compostos farmacêuticos conclui que a presença dos compostos na água de abastecimento nas concentrações ambientais não tem consequências graves para a saúde humana. No entanto, os efeitos crónicos resultantes da exposição prolongada aos compostos não são conhecidos. As principais considerações e limitações identificadas são: a concentração de risco para a saúde humana, avaliação da exposição e relação dose-resposta (Kumar e Xagoraki, 2010).

A principal via de exposição aos compostos farmacêuticos é o consumo de água de abastecimento, ainda que os vegetais irrigados, o consumo de peixe e a exposição dermatológica a água contaminada são factores que podem contribuir para a exposição indirecta. A generalidade dos estudos anteriores assume uma estimativa de risco relativamente menor destes cenários em relação ao consumo de água de abastecimento (Kumar *et al.*, 2010). A exposição dermatológica é considerada uma potencial via de exposição secundária, é necessário avaliar o impacto dos compostos através de estudos direccionados nesta matéria (Cunningham, 2009).

Daughton e Ternes (1999) sugerem possíveis efeitos sobre a saúde como resultado da exposição prolongada a compostos farmacêuticos através da água de abastecimento, estes efeitos podem resultar em desregulação endócrina, reacções de resistência a antibióticos, genotoxicidade, carcinogenicidade, bem como os efeitos na reprodução ou desenvolvimento de fetos.

O consumo de água de abastecimento para um adulto é estimado em 2 l d^{-1} . Este consumo permite uma exposição prolongada ao longo da vida aos compostos presentes na água. A ingestão diária aceitável (ADI) é a dose diária que não tem implicações para a saúde humana durante todo o período de vida. As concentrações presentes na água são inferiores à dose terapêutica e sugerem pouca ameaça para a saúde humana, embora os efeitos sobre as mulheres grávidas e seus fetos ainda não são claros (Fent *et al.*, 2006).

Snyder (2008) elaborou um estudo onde avalia o risco de exposição dos compostos farmacêuticos para a saúde humana (Tabela 2.18). A avaliação de risco preliminar para a saúde humana é visível através da margem de exposição.

Tabela 2.18. Avaliação do risco de exposição aos compostos farmacêuticos
(adaptado de (Snyder, 2008)).

Composto	Efeito Tóxico	ADI ^a (mg kg d ⁻¹)	DWEL ^b (µg l ⁻¹)	Conc. Máx. Ag. Abast. (µg l ⁻¹)	Margem de exposição
Atenolol	Crescimento, (humano)	$2.7 \cdot 10^{-3}$	81	$2.0 \cdot 10^{-2}$	$2.5 \cdot 10^{-4}$
Atorvastatina	Cancro, (ratazana)	$5.4 \cdot 10^{-4}$	16	$<2.5 \cdot 10^{-4}$	$1.5 \cdot 10^{-5}$
Carbamazepina	Cancro, (ratazana)	$3.4 \cdot 10^{-4}$	10	$1.8 \cdot 10^{-2}$	$1.8 \cdot 10^{-3}$
Diazepam	Crescimento, (ratazana)	$1.6 \cdot 10^{-4}$	4.8	$<2.5 \cdot 10^{-4}$	$5.2 \cdot 10^{-5}$
Diclofenaco	Crescimento, (rato)	$1.6 \cdot 10^{-3}$	48	$<2.5 \cdot 10^{-4}$	$5.2 \cdot 10^{-6}$
Fluoxetina	Crescimento, (humano)	$1.0 \cdot 10^{-3}$	30	$<5.0 \cdot 10^{-4}$	$1.7 \cdot 10^{-5}$
Gemfibrozil	Cancro, (ratazana)	$5.6 \cdot 10^{-4}$	39	$2.1 \cdot 10^{-3}$	$5.4 \cdot 10^{-5}$
Naproxeno	Reprodução/ crescimento, (humano)	$4.6 \cdot 10^{-2}$	1400	$<5.0 \cdot 10^{-4}$	$3.6 \cdot 10^{-7}$
Sulfametoxazol	Crescimento, (ratazana)	0.28	8400	$3.0 \cdot 10^{-3}$	$3.6 \cdot 10^{-7}$
Trimetoprim	Crescimento, (ratazana)	0.10	3000	$<2.5 \cdot 10^{-4}$	$8.3 \cdot 10^{-8}$

^a ADI - *Acceptable Daily Intake*; ^b DWEL - *Drinking Water Equivalent Levels*;
Margem de Exposição = (Concentração Máxima de Água de Abastecimento/ DWEL)

A carbamazepina é o composto que apresenta valor mais elevado de margem de exposição, a toxicidade crónica pode traduzir-se em efeitos carcinogénicos. Na generalidade, os compostos não se manifestam na água de abastecimento em concentrações nocivas para a saúde humana, no entanto a exposição prolongada a que se é submetida pode resultar em efeitos colaterais: no crescimento e/ou metabolismo celular e na reprodução (Snyder, 2008).

Webb *et al.* (2003) afirmam que as concentrações químicas dos compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos são tão baixos que não apresentam riscos elevados para o organismo humano.

Kumar e Xagorarakis (2010) analisaram a exposição de crianças e adultos aos compostos: meprobamato, carbamazepina e fenitoína. Estes compostos são frequentemente detectados em águas superficiais nos EUA, tornando-se por isso necessário realizar a avaliação da exposição directa (consumo de água de abastecimento) e indirecta (ingestão accidental de água, consumo de peixe).

Para a avaliação da exposição é necessário estimar a concentração de risco a partir do quociente de perigo (HQ), se este é inferior a 1 a concentração não revela risco de efeito, se é superior sugere a possibilidade de efeito tóxico com origem na exposição à concentração. O HQ pode ser calculado através de diferentes variáveis dependendo do objectivo do estudo.

Os dados da Tabela 2.19 indicam que o meprobamato representa um risco relativamente mais elevado, HQ máximo de 2.48×10^{-5} , comparativamente à carbamazepina e a fenitoína para ambos os indivíduos expostos. Em termos de caracterização estatística dos quocientes de perigo, para ambas as subpopulações o percentil 99 é inferior a 1×10^{-4} . No estudo Kumar & Xagorarakis (2010) verificam que as concentrações dos compostos na água de abastecimento são inferiores às respectivas ADI, indicando que não há risco potencial de efeitos adversos devido à exposição individual a estes compostos farmacêuticos na água.

Tabela 2.19. Caracterização do quociente de perigo (adaptado de (Kumar e Xagorarakis, 2010)).

Composto	Valor Médio de HQ		Percentil 99 de HQ	
	Água de Superfície	Água de Abastecimento	Água de Superfície	Água de Abastecimento
<i>Adultos</i>				
Meprobamato	4.74×10^{-7}	2.48×10^{-5}	3.71×10^{-6}	1.17×10^{-4}
Carbamazepina	3.59×10^{-9}	1.32×10^{-5}	1.37×10^{-8}	1.23×10^{-4}
Fenitoína	1.06×10^{-9}	1.84×10^{-5}	7.93×10^{-9}	1.83×10^{-4}
<i>Crianças</i>				
Meprobamato	6.77×10^{-6}	2.48×10^{-5}	3.35×10^{-5}	1.17×10^{-4}
Carbamazepina	1.36×10^{-8}	1.32×10^{-5}	1.39×10^{-7}	1.23×10^{-4}
Fenitoína	5.27×10^{-7}	1.84×10^{-5}	5.81×10^{-8}	1.83×10^{-4}

Cunningham *et al.* (2009) avaliaram o impacto na saúde humana de inúmeros compostos farmacêuticos através da ingestão directa de água de abastecimento e do consumo de peixe. Os dados apresentados na Tabela 2.20 são referentes ao estudo de uma subpopulação – crianças.

Tabela 2.20. Valores de ADI, PNEC e ratio PEC/PNEC para a saúde de crianças nos EUA e Europa (adaptado de (Cunningham *et al.*, 2009)).

Composto	ADI	PNEC _{AA} (ng/l)	PNEC _{CP} (ng/l)	PNEC _{AA+CP} (ng/l)	PEC/ PNEC _{AA+CP} (EUA)	PEC/ PNEC _{AA+CP} (Europa)
Trihidrato amoxicilina	21.4	$3.1 \times 10^{+5}$	$1.5 \times 10^{+7}$	$3.1 \times 10^{+5}$	6.7×10^{-2}	1.4×10^{-2}
Hidroclorotiazida	6	$8.8 \times 10^{+4}$	$6.3 \times 10^{+7}$	$8.7 \times 10^{+4}$	2.6×10^{-2}	1.7×10^{-2}
Cefazolina	10	$1.5 \times 10^{+5}$	$7.1 \times 10^{+6}$	$1.4 \times 10^{+5}$	6.5×10^{-3}	3.5×10^{-3}
Trimetoprim	9.4	$1.4 \times 10^{+5}$	$6.7 \times 10^{+6}$	$1.3 \times 10^{+5}$	4.2×10^{-3}	1.3×10^{-3}
Propionato fluticasone	0.095	$1.4 \times 10^{+3}$	$7.7 \times 10^{+3}$	$1.2 \times 10^{+3}$	1.7×10^{-3}	2.0×10^{-4}
Zidovudina	14.3	$2.1 \times 10^{+5}$	$1.0 \times 10^{+7}$	$2.0 \times 10^{+5}$	1.5×10^{-3}	4.3×10^{-4}
Hidroclorotiazida bupropiom	57.1	$8.3 \times 10^{+5}$	$4.1 \times 10^{+7}$	$8.2 \times 10^{+5}$	2.4×10^{-4}	4.6×10^{-6}
Nabumetona	476	$6.9 \times 10^{+6}$	$2.1 \times 10^{+7}$	$5.6 \times 10^{+6}$	2.4×10^{-4}	4.9×10^{-6}
Triantereno	71.5	$1.0 \times 10^{+6}$	$5.1 \times 10^{+7}$	$1.0 \times 10^{+6}$	1.4×10^{-4}	7.3×10^{-5}
Triprolidina	4.8	$7.0 \times 10^{+4}$	$3.4 \times 10^{+6}$	$6.9 \times 10^{+4}$	4.2×10^{-5}	2.4×10^{-5}

Os valores ADI foram utilizados para obtenção das concentrações previsivelmente sem efeitos (PNEC) a partir de exposição para a saúde humana de água de abastecimento ou do consumo de peixe. Em geral, a exposição a compostos farmacêuticos através da ingestão de peixes resultou em maior PNEC em relação à ingestão de água de abastecimento.

O risco para a saúde foi caracterizado por meio do cálculo do ratio entre a concentração prevista no ambiente (PEC) e o PNEC. Este índice é inferior a um para todos os compostos, os valores variam entre 7×10^{-2} e 5×10^{-6} . Com base nos dados actualmente disponíveis nos EUA e na Europa, estes compostos não parecem representar um risco significativo para a saúde humana decorrente da exposição potencial à água de abastecimento e ao consumo de peixe.

Collier (2007) apresentou o risco de exposição de crianças e mulheres grávidas a 26 compostos farmacêuticos pelo consumo de água de abastecimento. Os estudos actuais demonstram que os adultos saudáveis não são susceptíveis de ser prejudicados com os níveis de exposição existente. No entanto, as crianças mostram ter até oito vezes maior risco e podem estar expostas a vários compostos que lhes são contra-indicados.

Num estudo realizado em mulheres grávidas assumindo um consumo diário de 2 litros de água, Collier (2007) concluiu que a exposição à maioria dos compostos é inferior a 1% da dose clínica mínima, de acordo com os resultados apresentados na Tabela 2.21. Durante o período de gravidez a exposição mais expressiva é ao etinilestradiol, cerca de 13% da dose clínica mínima, sendo a utilização deste composto contra-indicada neste período. A ingestão de diclofenaco e ibuprofeno é cerca de 3% e 2% da dose clínica mínima. A utilização destes compostos é contra-indicada salvo os benefícios superem os riscos, devido à sua utilização estar associada ao encerramento prematuro do *ductus arteriose* (comunicação que existe entre a artéria pulmonar e a aorta durante o desenvolvimento do feto) e alterações hemodinâmicas.

Tabela 2.21. Avaliação da ingestão de compostos farmacêuticos durante a gravidez
(adaptado de (Collier, 2007)).

Compostos	Concentração AA ^a (mg l ⁻¹)	Dose Clínica Min (mg)	Exposição Máxima (µg) (36 semanas)	Dose Clínica Ingerida (%) (36 semanas)	Categoria
Etinilestradiol	0.005	0.02	2.52	12.6	X
Metotrexato	0.006	2.5	3.02	0.12	X
Noretindrona	0.01	0.35	5.04	1.44	X
Carbamazepina	0.258	400	130	0.03	D
Ciclofosfamida	-	32	73.2	0.23	D
Diazepam	0.235	2	118.4	5.29	D
Ácido clofibrico	0.005	500	2.5	0.001	C
Diclofenaco	2.0	50	1008	2.02	B/D (48h) ^b
Ibuprofeno	12.0	200	6048	3.02	B/D (48h) ^b
Eritromicina	-	250	25.2	0.01	B

^a AA – Água de Abastecimento; ^b Usar apenas durante 48h; X – Uso contra-indicado; D – Uso contra-indicado salvo os benefícios superem os riscos; C – Uso com muita precaução; B – Uso moderado com precaução.

A Tabela 2.22 apresenta os dados relativos à exposição de crianças e adultos a alguns compostos farmacêuticos. O metotrexato é o composto com evidências de maior risco pediátrico relativo, sendo que ao fim de 3.4 anos uma criança pode estar exposta à dose clínica mínima.

Tabela 2.22. Avaliação do risco de exposição aos compostos farmacêuticos através do consumo de água para abastecimento (adaptado de (Collier, 2007)).

Composto	Dose Clínica Mínima (mg)		Exposição Máxima (µg)		Tempo para Dose Clínica Min (anos)		Risco Pediátrico Relativo
	Crianças	Adultos	Diária	Anual	Crianças	Adultos	
Etinilestradiol	NR	0.02	0.01	4	NR	6	NE
Metotrexato	2.5	2.5	2.0	730	3.4	3.4	1.0
Noretindrona	NR	0.35	0.02	7.3	NR	48	NE
Carbamazepina	200	400	0.516	188	1100	2100	2.0
Ciclofosfamida	4	32	0.292	107	37.5	300	8.0
Diazepam	1	2	0.47	172	5.8	12	2.0
Ácido clofíbrico	NR	500	0.01	4	NR	137000	D
Diclofenaco	NE	100	4.0	1460	D	68.5	D
Ibuprofeno	100	200	24.0	9000	11	23	2.0
Eritromicina	250	250	0.10	36.5	7000	7000	1.0

NR – não recomendável; NE – não estabelecido; D – desconhecido.

Tempo para Dose Clínica Min = $[Dose\ Clínica\ Mínima / Exposição\ Máxima_{anual} * 10^{-3}]$

Na análise de Collier (2007) é referido que para um adulto chegar a um equivalente de exposição cumulativa igual à dose clínica mínima seria necessário ingerir as concentrações relatadas entre 3.4 e 137 mil anos consoante o composto farmacêutico e mesmo atingindo essa exposição é improvável que provoquem efeitos adversos significativos.

Alguns destes compostos farmacêuticos são não recomendados para crianças, por isso, a sua ingestão através do consumo de água pode ser uma preocupação. O metotrexato e a eritromicina apresentam risco pediátrico relativo e outros quatro compostos não têm estabelecido ou são desconhecidas as doses para uso pediátrico.

A presença destes compostos na água de abastecimento pode aumentar o risco de exposição de subpopulações mais vulneráveis, como crianças e mulheres grávidas, surgindo efeitos agudos ou crónicos resultantes da exposição (Collier, 2007).

Nos testes de toxicidade aguda realizados por Pomati *et al.* (2006), não foi possível detectar o efeito provocado pelos compostos farmacêuticos nas concentrações ambientais. Deste modo, Pomati *et al.* (2006) realizaram um estudo para testar a toxicidade da acção combinada de 13 compostos farmacêuticos em células embrionárias do rim humano. Os testes foram realizados *in vitro* utilizando clones de células, as concentrações utilizadas nos ensaios toxicológicos são apresentadas na Tabela 2.23.

Os objectivos do estudo incidiram em avaliar os efeitos combinados dos compostos no crescimento das células e de compreender os mecanismos de toxicidade a nível molecular, estudando a expressão de genes e proteínas.

Tabela 2.23. Concentração dos compostos farmacêuticos nos testes de toxicidade (adaptado de (Pomati *et al.*, 2006))

Composto	Categoria Terapêutica	Concentração experimental (ng l ⁻¹)	Concentração ambiental (ng l ⁻¹)
Atenolol	Anti-hipertensivo	1000	241
Bezafibrato	Regulador de lípidos	100	57
Carbamazepina	Anti-convulsivo	100	33
Ciprofloxacina	Anti-bacteriano	100	26
Ciclofosfamida	Citotóxico	10	10
Furosemida	Diurético	1000	255
Hidroclorotiazida	Diurético	1000	256
Ibuprofeno	Anti-inflamatório	100	92
Lincomicina	Anti-bacteriano	100	249
Ofloxacina	Anti-bacteriano	100	150
Ranitidina	Anti-úlceras	100	39
Salbitamol	Broncodilatador	10	4.6
Sulfametoxazol	Anti-bacteriano	100	46

Pomati *et al.* (2006) observaram a acção combinada dos 13 compostos farmacêuticos, com concentrações superiores às presentes no ambiente, os resultados revelaram que a proliferação das células foi inibida até um máximo de 30% da redução do seu crescimento, comparados com uma cultura de controlo, dependendo se a cultura fosse exposta diariamente a uma dose fresca da mistura de compostos.

Este estudo levanta a questão dos compostos farmacêuticos poderem ter efeitos para a saúde humana de forma singular, por influência aditiva e/ou efeitos sinérgicos, os seus efeitos podem traduzir-se na capacidade das misturas induzirem alterações genéticas ou mutações sobre as células. Os compostos podem afectar a fisiologia dos organismos aquáticos, bem como dos seres humanos.

Webb *et al.* (2003) elaboraram uma tabela que permite medir a exposição indirecta a vários compostos a partir do consumo de água potável. Em seguida, examinaram a possível ingestão diária e exposição de 60 compostos diferentes de água potável na Alemanha e em relação aos valores reais para as dosagens terapêuticas de cada medicamento. Na maioria dos casos, a diferença entre a ingestão diária provável via água potável e a dose terapêutica diferente por um factor de pelo menos 150.000. Os valores de risco estimados como resultantes do consumo são extremamente baixos e inferiores às doses que podem realmente ter um efeito farmacológica indesejado. Este estudo demonstra que existe um baixo potencial de risco associado ao consumo de água com pequenas concentrações de compostos farmacêuticos sobre seres humanos.

A monitorização dos compostos em água de abastecimento é fundamental para assegurar a saúde da população humana, principalmente das subpopulações mais frágeis (Collier, 2007).

Os efeitos da longa exposição aos compostos farmacêuticos ainda estão por determinar. Actualmente, ainda não foi provado que a contaminação ambiental provocada pelos compostos farmacêuticos contribui para tornar as bactérias mais resistentes ou que através da cadeia alimentar estes se bioacumulam no organismo e quais as suas consequências para a saúde humana (Zuccato *et al.*, 2006).

2.5. Características e Comportamento dos Compostos Farmacêuticos no Ambiente

Os compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos são concebidos para reduzir ou eliminar problemas de saúde, as suas características químicas são fundamentais para que no organismo sejam absorvidos e que actuem sobre efeito de saúde indesejado.

Quando estes compostos são descarregados no meio hídrico, como resultado de não serem totalmente absorvidos no organismo humano ou animal e da sua eliminação ou degradação durante o tratamento de água residual não ser eficaz, características como a meia-vida, solubilidade, biodegradação, biotransformação e bioacumulação têm influência no modo como estes interagem e nas suas consequências sobre o ambiente.

2.5.1. Meia-vida, Solubilidade e Condutividade Eléctrica

A meia-vida de um composto consiste no período de tempo em que a concentração do composto fica reduzida à sua metade. As condições bióticas e abióticas são determinantes para a persistência de um composto no ambiente, por isso, a meia-vida de um composto depende dos factores de degradação a que está sujeito.

Os compostos farmacêuticos que não são absorvidos pelo organismo, são excretados dissolvidos em água. A solubilidade de um composto na água é determinada pelo Kow (coeficiente octanol-água). Quanto menor o valor deste coeficiente mais solúvel é o composto na água. O coeficiente Kow é um dos parâmetros que permite avaliar o risco ambiental duma substância. A solubilidade dos compostos nas águas superficiais tem consequências nos organismos aquáticos e saúde humana.

A condutividade eléctrica de uma solução é uma medida da quantidade de carga transportada pelos iões. Quando a fonte de iões provém de impurezas a condutividade transforma-se numa medição de pureza. Quando menor a condutividade, mais pura é a solução (Batista e Filipe, 2007).

2.5.2. Biodegradação, Biotransformação, Bioacumulação

Estes compostos são considerados persistentes devido à sua contínua descargas em lagos e rios (Webb, 2001). Mesmo quando pequenas concentrações são encontradas nas águas de superfície, a sua contínua entrada leva à exposição de várias gerações de organismos residentes (Daughton e Ternes, 1999).

A biodegradação dos compostos depende da interação com os microrganismos presentes na água e das reacções abióticas (hidrólise e fotólise). A biotransformação dos compostos é uma etapa primordial no processo de eliminação e diminuição da toxicidade. Neste processo, surgem metabólitos intermediários, que podem ou não continuar a ser tóxicos para os ecossistemas (Oshima-Franco e Franco, 2003).

A carbamazepina e o ácido clofíbrico sofrem um processo de fotodegradação lento com “meia-vida estimada na faixa de 100 dias em latitudes de 50 ° N no Inverno. A eficiência de fotodegradação depende, além de propriedades de substância, da radiação solar e, deste modo, da latitude e estação do ano, e dos constituintes presentes na água que podem actuar como fotossensibilizadores dando origem a radicais hidroxila e a oxigénio (Andreozzi *et al.*, 2003).

Os organismos aquáticos estão expostos a diversas substâncias através da água, a bioacumulação destes poluentes nos seus tecidos pode representar riscos para a saúde humana, através do seu consumo. A bioacumulação nos organismos depende das características de cada substância, mas pode ser extremamente elevada para alguns devido à sua persistência (USEPA, 2000).

Vernoiuller, *et al.*, (2010) investigaram a capacidade de bioacumulação da carbamazepina em organismos aquáticos, através da transferência na cadeia alimentar. O estudo demonstrou que a exposição a longo prazo à CBZ por alimentos e água e gera acumulação potencial em alguns organismos.

Ao avaliar os riscos ambientais e de saúde decorrentes da exposição aos compostos farmacêuticos, é importante definir os efeitos na saúde humana e nos ecossistemas em termos de exposição. A bioacumulação dos compostos farmacêuticos pode ser avaliada por bioindicadores, que poderão proporcionar uma estimativa da acumulação deste no ambiente.

2.6. Tecnologias de Tratamento de Remoção de Compostos Farmacêuticos de Água para Abastecimento

A deterioração da qualidade da água é consequência do crescimento exponencial da população mundial e da produção de resíduos resultantes das actividades domésticas e industriais. A contaminação das massas hídricas é um tema que gera preocupação a nível mundial, de forma a garantir a qualidade da água para consumo humano é necessário proceder ao seu tratamento.

De acordo com a qualidade da água na origem (características físicas, químicas e microbiológicas) é implementado um sistema de tratamento de água para abastecimento com processos e operações unitárias que permitam a produção de água com a qualidade final pretendida (Hamann *et al.*, 1990).

Os sistemas de tratamento de água implantados actualmente surgem com diferentes tecnologias que permitem alcançar uma água para abastecimento que salvaguarda os parâmetros definidos legalmente. As novas tecnologias de tratamento procuram responder ao desafio de remover compostos químicos e microcontaminantes presentes na água.

Na Figura 2.3, apresenta-se uma sequência de operações e processos unitários que configuram um sistema de tratamento de água convencional, adequado a uma origem de água superficial do tipo A2. O tratamento convencional é constituído pelas seguintes etapas: pré-oxidação, coagulação, floculação, sedimentação, filtração e desinfecção.

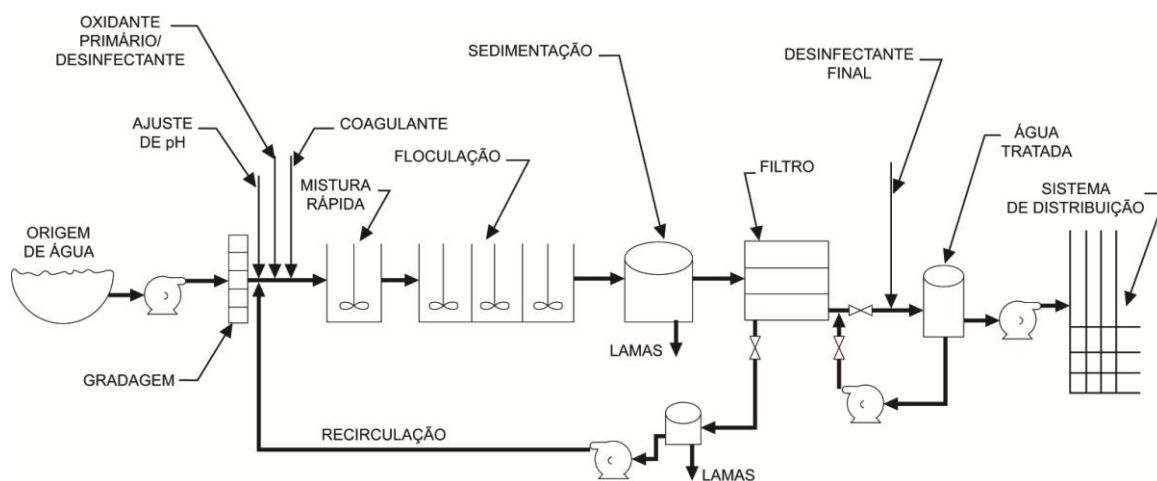


Figura 2.3. Tratamento convencional de água para abastecimento (adaptado de (Hamann *et al.*, 1990).

Os processos de coagulação são comuns no tratamento de água, promovendo a destabilização e agregação de partículas e, deste modo, garantir a remoção durante a sedimentação e/ou filtração. Os coagulantes mais utilizados no tratamento são o sulfato de alumínio e o cloreto férrico. A oxidação tem um papel importante no tratamento de água e, por isso, a sua localização na linha de tratamento é variável ou pode coexistir em diferentes etapas, com fim oxidativo ou desinfetante (Hamann *et al.*, 1990).

2.6.1. Processos de Oxidação

Nos sistemas de tratamento de água de abastecimento os oxidantes mais frequentemente utilizados são cloro, dióxido de cloro e ozono. Os processos de oxidação são fundamentais para remoção da matéria orgânica e contaminantes presentes na água.

A oxidação pode surgir no início do tratamento, como pré-tratamento, com o objectivo de controlo de sabor e odor, redução de contaminantes específicos e do crescimento e proliferação de algas e outros micro-contaminantes biológicos. Em certos casos, é aplicado um agente oxidante, geralmente o ozono, antes da etapa de filtração, para controlar o crescimento microbológico nos filtros. No final da linha de tratamento, o agente oxidante promove a destruição/inactivação de microrganismos e garante a desinfecção da água durante a distribuição (Glaze, 1990). A Figura 2.4 apresenta a localização dos processos de oxidação numa linha de tratamento de água para abastecimento.

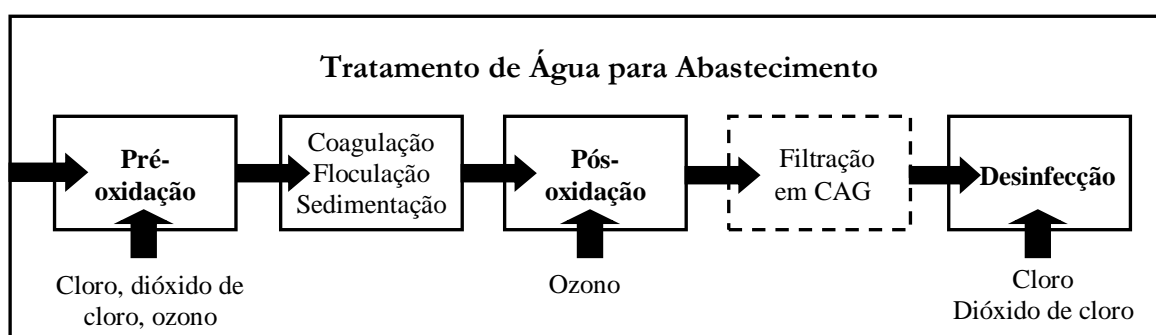


Figura2.4. Localização dos processos de oxidação na linha de tratamento (adaptado de (Ikehata *et al.*, 2006)).

2.6.1.1. Cloragem

O cloro é o agente oxidante mais utilizado no tratamento de águas, sob a forma de cloro gasoso, hipoclorito de sódio ou de cálcio. Independentemente da forma de cloro que for utilizada no tratamento e dependendo do pH, as formas responsáveis pela acção oxidante/desinfectante são ião hipoclorito e ácido hipocloroso (Von Sperling, 2005).

A eficiência do cloro como oxidante e desinfectante é muito elevada, o tempo de contacto durante a cloragem varia com a concentração de cloro aplicada, o tipo de agentes patogénicos presentes, pH e temperatura da água. No entanto, a sua utilização requer precaução, na presença de Br^- e compostos orgânicos há formação indesejada de trialometanos (compostos tóxicos) (Glaze, 1990).

A aplicação de cloraminas, em vez de cloro livre, torna a desinfecção uma etapa mais segura. As cloraminas não são oxidantes tão fortes como o cloro livre. Contudo, a sua utilização diminui significativamente a potencial formação de trialometanos (Glaze, 1990).

A cloragem pode ser um processo de pré-oxidação ou de desinfecção, deste modo, na linha de tratamento ou se encontra antes da etapa de coagulação/floculação ou no final da linha de tratamento consoantes os objectivos pretendidos.

O cloro e os outros compostos de cloro têm residual e, desta forma, garantem a desinfecção da água para abastecimento na ETA e durante a distribuição.

2.6.1.2. Ozonização

A oxidação primária é a principal aplicação do ozono no tratamento de água que aflui à ETA, ou seja, pré-oxidação de compostos orgânicos, microrganismos e remoção de cor, gosto e odor (Weber, 1972). A ozonização também pode ser utilizada durante a etapa pós-oxidação seguida de uma filtração. A Figura 2.5 ilustra os pontos de aplicação do ozono na linha de tratamento de água.

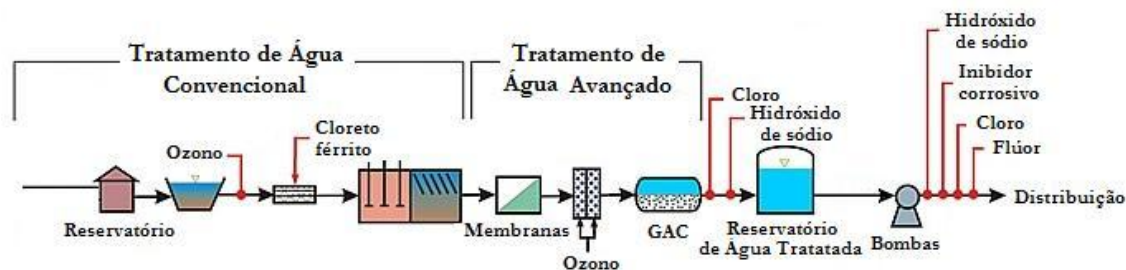


Figura 2.5. Esquema de tratamento de água para abastecimento (adaptado de (Buckman Direct Diversion Project, 2008)

O ozono é um gás instável, quando dissolvido na água reage com iões hidróxido para formar radicais hidroxila e radicais orgânicos. Estes radicais provocam o aumento da decomposição do ozono e são responsáveis pela oxidação dos compostos e matérias presentes na água. A avaliação dos processos de ozonização envolve as duas espécies, ozono e o seu radical OH (Gunten, 2003).

Na etapa de ozonização são formados subprodutos das reacções entre o ozono e os compostos presentes na água, estes subprodutos podem ser bromatos, aldeídos, cetonas ou ácidos carboxílicos. Os seus efeitos tóxicos não são considerados significativos, no entanto existe pouca informação sobre o tema. A utilização do ozono como oxidante reduz o potencial de formação de trihalometanos (Glaze, 1990).

Consoante as características da água a meia-vida do ozono pode variar entre alguns segundos a horas. O processo de ozonização é de curta duração, cerca de 10min (Ternes *et al.*, 2002).

O ozono não deve ser utilizado na desinfecção secundária, pois não produz residual para o período de tempo desejado no sistema de distribuição (Gunten, 2003).

A produção de ozono exige consumo de muita energia e devido ao seu carácter tóxico e corrosivo a sua geração é *in situ* (USEPA, 1999). A Figura 2.6 representa a etapa de ozonização na linha de tratamento.

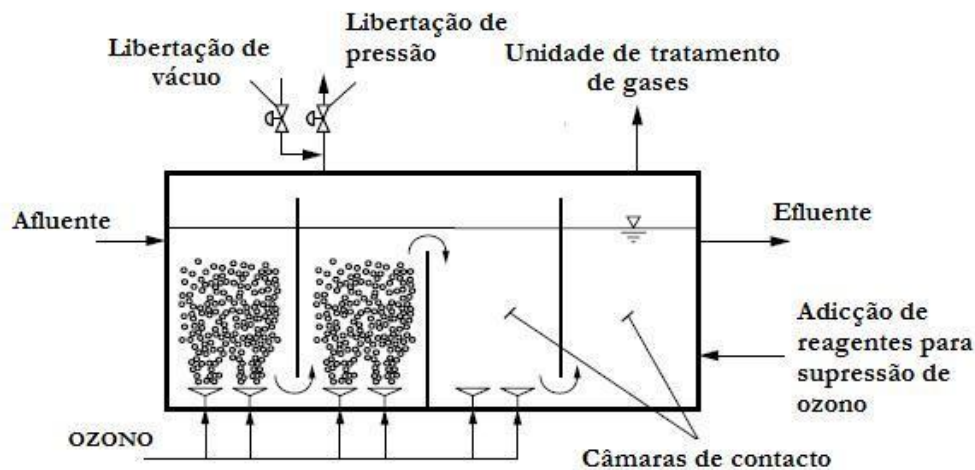


Figura 2.6. Aplicação do ozono no tratamento de água (adaptado (Metcalf e Eddy, 2003)).

2.6.2. Processos Avançados de Oxidação

Os Processos Avançados de Oxidação (PAO) são técnicas de tratamento de água baseados na oxidação de compostos, através da formação de radicais hidroxilas (OH). Este radical é um forte oxidante utilizado para decompor matéria orgânica e/ou contaminantes.

Os PAO podem ser sistemas homogêneos, catalisador e substrato ou simplesmente substrato formando uma única fase, ou heterogêneos, catalisador e substrato formam duas ou mais fases (Dezotti, 2008). Os PAO apresentados na Figura 2.7 são sistemas de tratamento que reúnem técnicas de tratamento como a ozonização e radiação ultravioleta.

Os diferentes processos apresentados na Figura 2.7 são muito eficazes na degradação e remoção de poluentes específicos que, através dos processos convencionais, dificilmente são eliminados. Os PAO podem produzir a completa mineralização dos contaminantes em dióxido de carbono, água e compostos inorgânicos, ou transformá-los em compostos inócuos. Estes processos são considerados tecnologicamente eficientes para o tratamento de águas com compostos persistentes, como pesticidas, compostos farmacêuticos, corantes, entre outros (Poyatos, *et al.*, 2010).

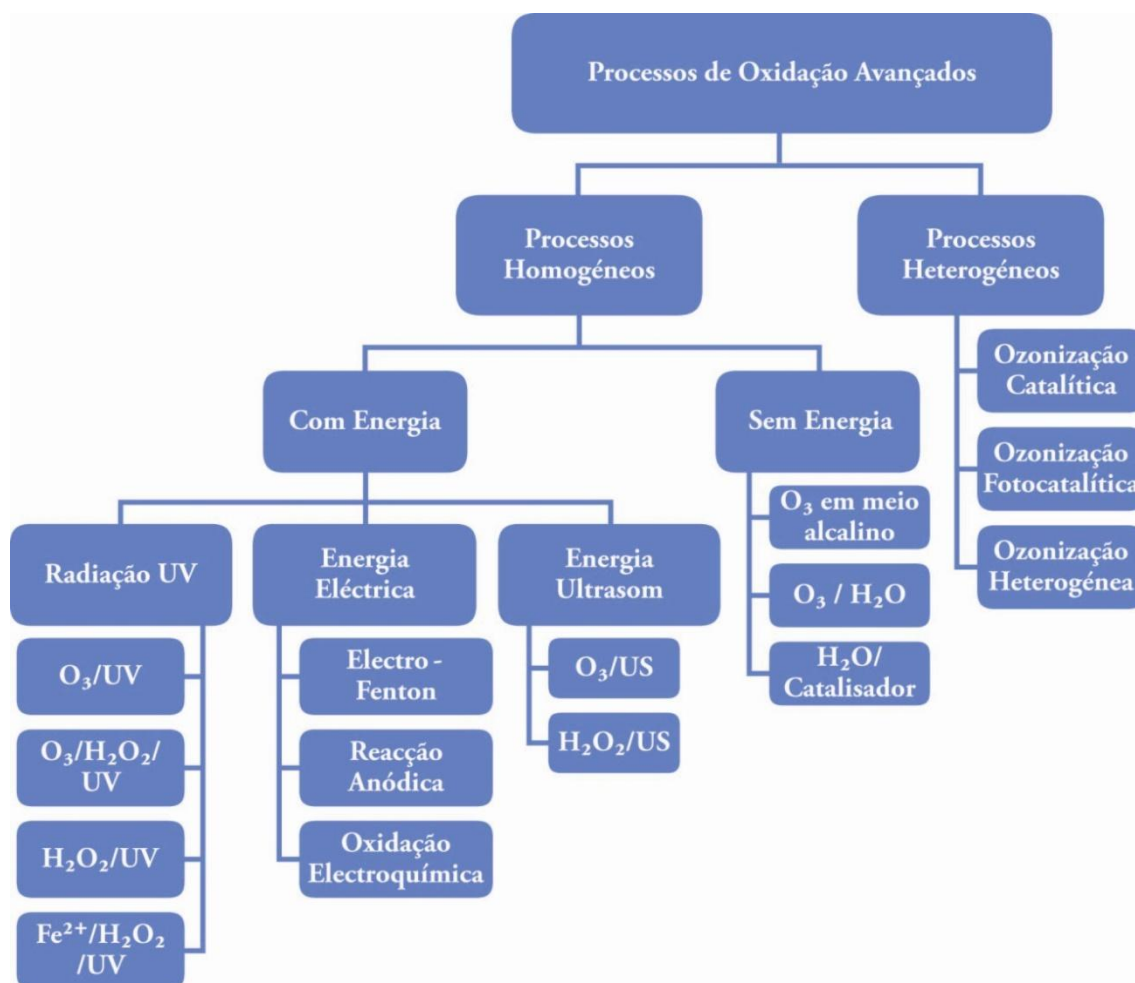


Figura2.7. Classificação dos processos avançados de oxidação (adaptado de (Poyatos *et al.*, 2010).

Os PAO utilizados habitualmente são: H₂O₂/UV, O₃/UV, O₃/H₂O₂/UV e O₃/H₂O₂.

2.6.3. Carvão Activado

O uso de carvão activado na etapa de filtração é considerado um sistema de tratamento muito eficiente para a remoção de matéria orgânica e contaminantes que originam sabor, odor, cor e toxicidade. A eficiência da remoção de compostos e partículas por filtração em carvão activado depende das características da água e do carvão activado (Snoeyink, 1990).

O carvão activado pode ser utilizado em pó (CAP) ou granulado (CAG). O carvão activado em pó pode ser adicionado directamente ou preparado numa suspensão. Enquanto, o carvão activado granulado é utilizado como meio filtrante (Figura 2.8) (Di Bernardo, 1993).

A utilização de carvão activado granulado é mais eficiente na remoção de contaminantes, no entanto, o CAP apresenta como vantagem a sua versátil utilização, permite a sua dosagem consoante as características da água. As Figuras 2.8 e 2.9 localizam a aplicação de carvão activado em pó e granulado numa linha de tratamento de água.

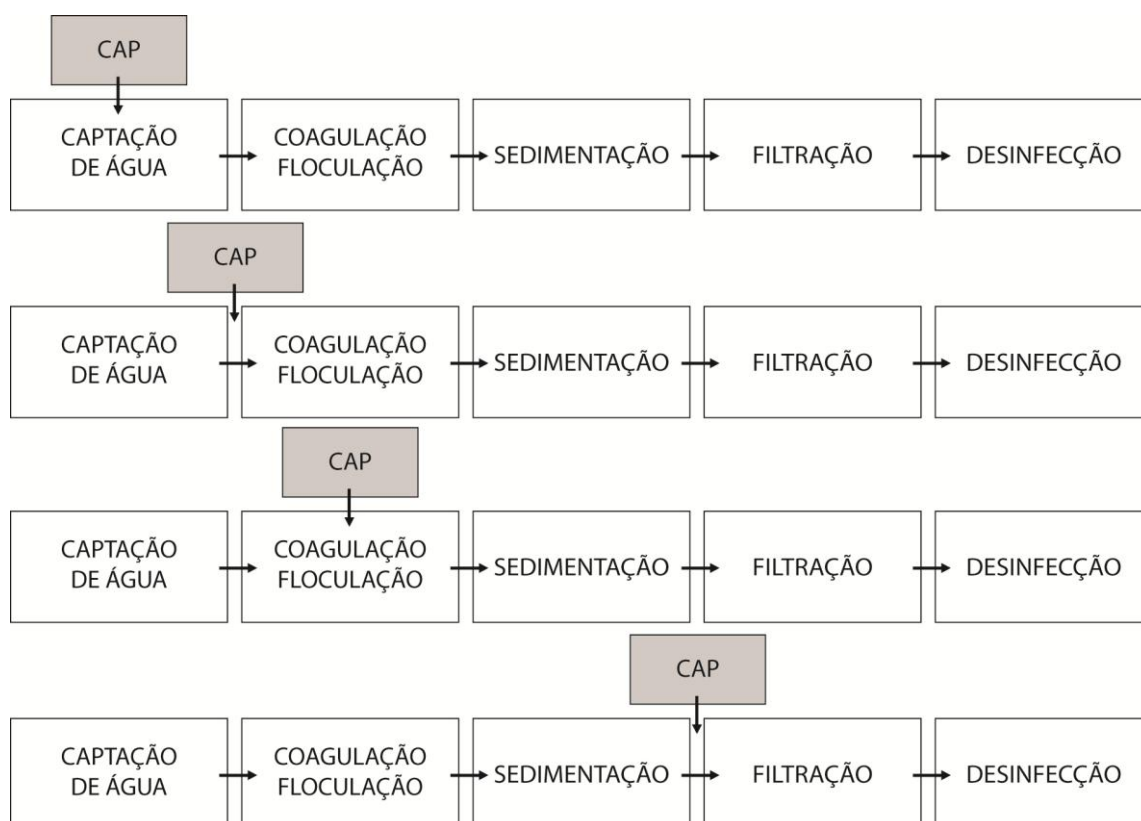


Figura 2.8. Aplicação do CAP na linha de tratamento (adaptado de (Suffet *et al.*, 1986)).

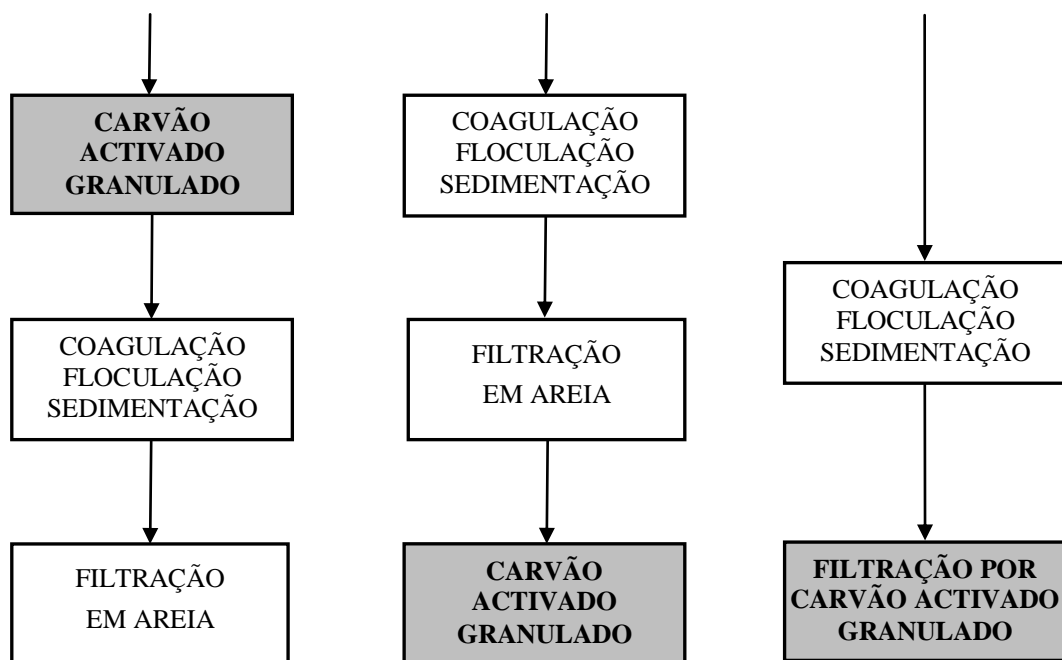


Figura 2.9. Posicionamento da filtração por CAG na linha de tratamento (adaptado de Suffet *et al.*, 1986)).

Os processos de tratamento de água para abastecimento por processos biológicos ainda não garantem total aceitação, contudo, a utilização de filtração por carvão biologicamente activo (CAB) é considerada uma técnica avançada de tratamento, que promove elevadas taxas de remoção de contaminantes. O sistema de biofiltração é constituído por um leito de carvão activado granulado onde se desenvolvem microrganismos, que potenciam a eficiência da filtração e desinfecção (Chien *et al.*, 2008).

A maioria dos tipos de carvão activado são de natureza não-polar, as suas características físicas e químicas garantem uma elevada eficiência na remoção de uma variedade de contaminantes orgânicos, incluindo trihalometanos, pesticidas, herbicidas, hidrocarbonetos aromáticos e também na remoção de metais a níveis de traço, tais como o cádmio (Chien *et al.*, 2008).

2.6.4. Radiação Ultravioleta

A desinfecção é a etapa de tratamento responsável pela inactivação/destruição de organismos patogénicos de modo a prevenir o alastramento de doenças presentes na água para os seus consumidores e para o meio ambiente.

A desinfecção por raios ultravioleta é eficaz na eliminação de microrganismos contaminantes (vírus e bactérias), destrói as cloraminas e reduz os trihalometanos (Haas, 1990). A sua eficiência depende da turvação da água, quanto menor a concentração de sólidos dissolvidos maior a eficiência da desinfecção por UV.

A inactivação dos microrganismos pela radiação UV é essencialmente devido a uma reacção fotoquímica sobre o DNA. As lâmpadas UV devem cobrir a faixa espectral ultravioleta entre 240 e 290 nm para garantir a inactivação dos microrganismos. O tempo de contacto no sistema de radiação UV, depende da concentração de raios e do caudal, no entanto é uma operação com duração entre 1 e 15 min (Betancourt & Rose, 2004).

As desvantagens da desinfecção por UV são incapacidade de medir efectivamente a dose de luz, a interferência de turbidez e a inexistência de residual (Haas, 1990).

A radiação UV em alguns casos é capaz de transformar microcontaminantes, como pesticidas, produtos de higiene, disruptores endócrino e compostos farmacêuticos (Snyder *et al.*, 2003).

2.6.5. Processos de Separação por Membranas

Habert *et al.* (2006) definem membranas como “uma barreira que separa duas fases e que restringe, total ou parcialmente, o transporte de uma ou várias espécies químicas presentes nas fases”. Estes processos promovem a separação dos solutos dissolvidos com o objectivo de purificar a água.

De um modo geral, os processos de separação por membranas são utilizados no tratamento de água para remoção de partículas, cor, trihalometanos e compostos inorgânicos. As membranas separam os contaminantes da água com base no tamanho do composto, forma e/ou carga.

O processo de separação por membranas permite a separação de determinados solutos e um permeado (fluxo de água purificada). A remoção de solutos por parte das membranas depende das suas características (tamanho dos poros, hidrofobicidade e/ou carga eléctrica). No processo de separação por membranas os contaminantes não são destruídos, apenas separados do fluxo de água (Verliefde *et al.*, 2008).

Os principais processos de separação por membranas têm como força motriz o gradiente de pressão hidráulica ou a diferença de potencial eléctrico. No tratamento de água para abastecimento o processo de separação por membranas mais utilizado é a separação por gradiente de pressão (Habert *et al.*, 2006). Existem diferentes tipos processos de membranas que têm por força motriz a pressão hidráulica, seleccionados de acordo com os objectivos propostos: microfiltração, ultrafiltração, nanofiltração e osmose inversa (Hamann *et al.*, 1990).

As diferentes separações por membranas são determinadas pelo tamanho dos poros. Assim, as membranas de nanofiltração possuem os poros de menor diâmetro, seguidas pelas membranas de ultrafiltração e microfiltração (Figura 2-10) (Matsuura, 1994). Para as membranas de nanofiltração e osmose inversa a terminologia mais adequada, em vez de poros da membrana, é o “cut-off” (peso molecular a partir do qual o soluto é rejeitado pela membrana em mais de 90%), devido ao facto de nestas membranas o factor de rejeição ser o peso molecular dos solutos.

A Figura 2.10 apresenta os compostos, partículas e microrganismos separados por cada tipo de membrana.

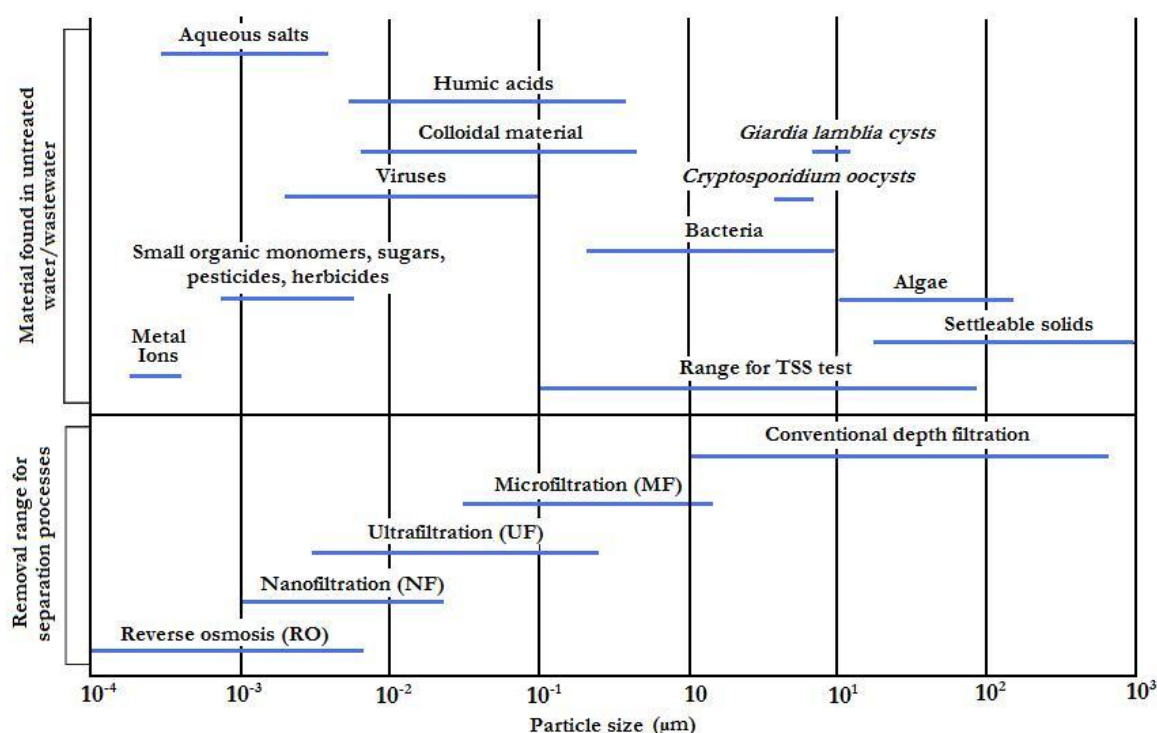


Figura 2.10. Separação de partículas, compostos e microrganismos relativos a cada tipo de membrana (adaptado de (Hager, 2005)).

Nas membranas, cuja força motriz de separação é a pressão hidráulica, o fluxo de permeado pode ser paralelo às membranas e a separação de contaminantes pode surgir na forma insolúvel (MF e UF) ou tangencial, “cross flow”, no qual o permeado é transportado transversalmente à membrana (NF e OI). Durante a NF ou OI, observa-se um declínio no fluxo de permeado ao longo do tempo devido a uma série de fenómenos que criam condições favoráveis ao incrustamento (“fouling”) da membrana. Uma vez que a membrana é selectiva, isto é, permite a passagem apenas de alguns solutos, haverá uma acumulação dos solutos que são largamente rejeitados pela membrana (Mulder, 1991).

Os processos de tratamento por membranas podem ser aplicados no início da linha de tratamento ou depois da coagulação/floculação/sedimentação. A Figura 2.11 apresenta um esquema de linha de tratamento avançado.

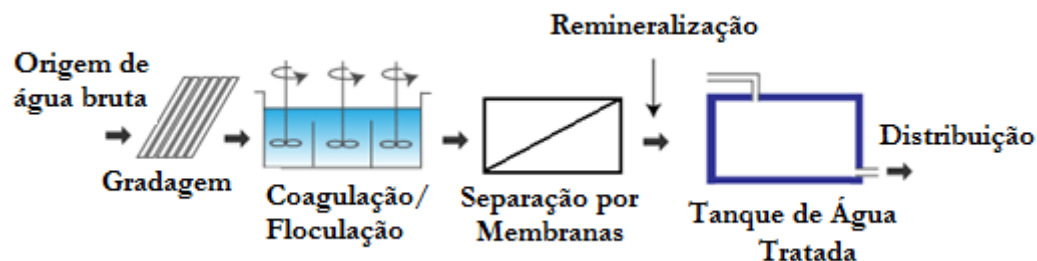


Figura2.11. Localização da separação por membranas na linha de tratamento.

De acordo com Mulder (1991), a utilização do processo de separação por membranas no tratamento de água tem como principal vantagem uma eficiência de remoção de solutos contaminantes independentemente da qualidade do efluente.

Microfiltração

A microfiltração (MF) é principalmente utilizada para separar partículas e bactérias de outros solutos menores. Os poros das membranas de MF variam entre 0,05 e 2 μm e pressões de operação inferiores a 2bar (Mulder, 1991).

Ultrafiltração

Ultrafiltração (UF) é um processo que permite a separação de proteínas, pequenos microrganismos e suspensões com colóides de alto peso molecular (Conlon, 1990). A UF é caracterizada por uma dimensão dos poros da membrana entre 2nm e 0,05 μm e pressões operacionais entre 1 e 10 bar (Mulder, 1991).

Nanofiltração

A nanofiltração (NF) permite atingir uma separação entre os açúcares, outras moléculas orgânicas e sais multivalentes, por um lado, e os sais monovalentes e água e por outro. A NF é caracterizada por uma dimensão dos poros da membrana entre 0,5 e 2 nm e pressões de operação entre 5 e 40 bar. (Mulder, 1991).

Osmose Inversa

A osmose inversa (OI) é um processo de separação de solutos de baixo peso molecular do solvente. As membranas de osmose inversa actuam como uma barreira selectiva aos sais, moléculas orgânicas e inorgânicas existentes na água. A osmose inversa é o processo de separação mais utilizado na dessalinização de água para abastecimento. As pressões de operação na OI variam entre 10 e 100 bar, as membranas de OI não possuem poros (Mulder, 1991).

Num sistema de tratamento de água de abastecimento, após a separação por membranas de osmose inversa é necessário proceder ao acerto de pH e à remineralização da água para distribuição.

2.7. Eficiência de Remoção de Composto Farmacêuticos por Tecnologias de Tratamento de Água para Abastecimento

A contaminação das águas subterrâneas e superficiais com compostos farmacêuticos é um tema ambiental que representa uma preocupação crescente na garantia de qualidade da água para consumo humano. A presença dos compostos nas águas para abastecimento deve-se ao facto de serem detectadas em baixas concentrações ($\mu\text{g l}^{-1}$ ou ng l^{-1}) e à ausência de processos eficazes para a remoção de muitos desses compostos nas estações de tratamento de água.

No tratamento água, a remoção de microcontaminantes resulta da aplicação de técnicas de adsorção (carvão activado) ou de biotransformação (cloragem, ozonização). A adsorção depende das características dos compostos farmacêuticos (estrutura iónica, solubilidade, afinidade) e das propriedades do adsorvente. Alguns compostos como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno, naproxeno, diclofenaco e ácido clofíbrico, quando diluídos na água a pH neutro, têm pouca propensão para serem adsorvidos (Kummerer, 2009).

Os processos de degradação por oxidação com cloro e/ou ozono podem resultar na transformação de alguns compostos com grupos funcionais reactivos nas condições impostas nas estações de tratamento de água. As tecnologias de tratamento avançadas, tais como carvão activado e a separação por osmose inversa, parecem viáveis para a remoção de compostos farmacêuticos (Snyder *et al.*, 2003).

As técnicas de tratamento de água de abastecimento aplicadas para a remoção dos compostos da água diferem consoante as características dos compostos e as eficiências de remoção pretendidas.

Segundo Snyder *et al.* (2003) o sistema convencional de tratamento de águas de abastecimento remove a matéria orgânica e a contaminante através da coagulação, utilizando sulfato de alumínio ou cloreto férrico, seguido de floculação, sedimentação, filtração e desinfecção. A remoção de compostos farmacêuticos durante as etapas de coagulação e floculação é muito reduzida. Na etapa de desinfecção, a eficiência de remoção varia consoante a técnica seleccionada para a linha de tratamento. As linhas de tratamento podem incluir processos adicionais de tratamento de água como: carvão activado, biofiltração, membranas e radiação ultravioleta, que têm diferentes taxas de remoção para os diferentes compostos farmacêuticos.

A Tabela 2.24 apresenta os intervalos de remoção considerados para as etapas de tratamento de água, segundo Snyder *et al.* (2003). A remoção de compostos farmacêuticos durante a coagulação/ floculação tem eficiência inferior a 40% para a maioria das classes de fármacos, assim como a remoção por cloro e dióxido de cloro também pode ter baixas eficiências consoante os compostos. No estudo de Sacher *et al.* (2000) quando foi aplicado cloreto férrico para precipitação de matéria orgânica a remoção dos compostos farmacêuticos diclofenaco, carbamazepina, bezafibrato e ácido clofíbrico não foi verificada. A osmose inversa é a única técnica de tratamento que apresenta taxa de remoção superior a 90% para todas as classes.

Tabela 2.24. Eficiência de remoção dos compostos farmacêuticos por processos unitários e acoplados (adaptado de (Snyder *et al.*, 2003)).

Classificação dos compostos farmacêuticos	C/F ^a	CA ^b	CAB	O ₃ /PAO ^c	UV	Cl ₂ /ClO ₂	NF	OI ^d
Antibióticos	I-BE	ES-E	ME	BE-ME	E-ME	I-E	ME	ME
Anti-depressivos	I-BE	E-ME	E-ME	BE-ME	E-ME	I-BE	E-ME	ME
Anti-inflamatórios	I	ME	E-ME	ME	ME	I-BE	E-ME	ME
Reguladores de lípidos	I	ME	ME	ME	E-ME	I-BE	E-ME	ME
Contraste de raio-X	I-BE	E-ME	E-ME	BE-ME	E-ME	I-BE	E-ME	ME
Psiquiátricos	I-BE	E-ME	E-ME	BE-ME	E-ME	I-BE	E-ME	ME

^aCoagulação/Floculação; ^bCarvão Activado; ^cOzonização/Processos Avançados de Oxidação; ^dOsmose Inversa; ME, muito eficiente (>90%); E, eficiente (70-90%); ES, eficiência satisfatória (40-70%); BE, baixa eficiência (20-40%); I, ineficiente (<20%)

De acordo com Rahmana *et al.* (2010), os estudos publicados têm demonstrado que o tratamento de água pelos processos convencionais não é eficiente na remoção de compostos farmacêuticos.

2.7.1. Cloragem

Simazaki *et al.* (2008) elaboraram um ensaio onde se pode observar a degradação de alguns composto farmacêuticos durante a cloragem (Figura 2.12).

De acordo com a razão da degradação, os compostos foram classificados em três grupos: os completamente degradados em 15 horas (indometacina e propifenazona), os que se mantêm em menos de 30% após 24 horas (naproxeno e diclofenaco) e os que a pós 24 horas mantêm o residual em mais de 80% (ibuprofeno, cetoprofeno, gemfibrozil, fenoprofeno e ácido clofíbrico).

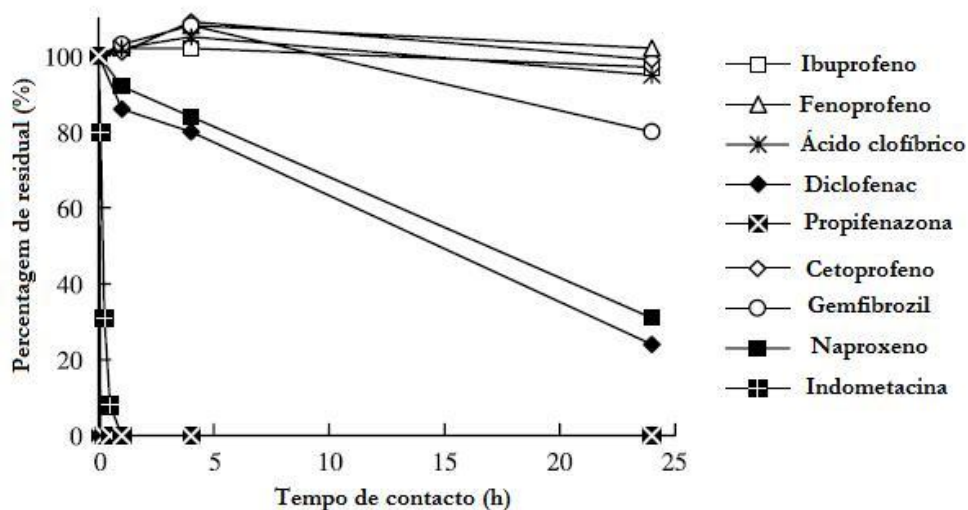


Figura 2.12. Taxa de degradação dos compostos farmacêuticos por hipoclorito de sódio (adaptado de (Simazaki *et al.*, 2008)).

Snyder *et al.* (2010) analisaram a eficiência de remoção de alguns compostos farmacêuticos durante a oxidação por cloro livre, os resultados obtidos estão presentes na Tabela 2.25.

Pela análise da Tabela 2.25 observa-se que a remoção por cloro livre não é eficaz para todos os compostos averiguados, sendo que para alguns, como a fluoxetina, diazepam e carbamazepina a remoção é inferior a 30%. Os compostos diclofenaco e naproxeno têm uma remoção superior a 70%, assim como, na remoção com hipoclorito de sódio (Figura 2.12).

Tabela 2.25. Remoção de contaminantes por cloro livre (3.5 mg l^{-1}) (adaptado de (Snyder, 2010)).

Remoção < 30%	Remoção 30 - 70%	Remoção > 70%
Testosterona, progesterona, fluoxetina, diazepam, carbamazepina, iopromida, pentoxifilina	Ibuprofeno, gemfibrozil	Estriol, etinilestradiol, estradiol, eritromicina, sulfametoxazol, trimetoprim, naproxeno, diclofenaco, paracetamol

2.7.2. Ozonização

A ozonização é uma técnica de tratamento de água que promove a decomposição completa ou parcial de compostos de difícil degradação, esta técnica verifica eficiências de tratamento promissoras para remoção de compostos farmacêuticos (Tabela 2.26).

Tabela 2.26. Remoção de contaminantes por ozono (2.5 mg l^{-1})
(adaptado de (Snyder, 2010)).

Remoção 30-70%	Remoção > 70%
Meprobamato, iopromida	Testosterona, progesterona estriol, etinilestradiol, estradiol, eritromicina, ibuprofeno, gemfibrozil, naproxeno, fluoxetina, diazepam, carbamazepina, pentoxifilina, sulfametoxazol, trimetoprim, diclofenaco, paracetamol

A ozonização é um processo com uma eficiência de remoção superior a 70% para a maioria dos compostos apresentados no estudo de Snyder *et al.* (2010).

No estudo de Huber *et al.* (2003) é avaliada a eficiência da ozonização do bezafibrato, diazepam, iopromida e ibuprofeno em diferentes origens de água na Europa.

A Tabela 2.27 apresenta dados previstos e medidos durante a ozonização de águas de superfície. A eficiência de remoção de bezafibrato por ozonização é superior a 95% para todas as origens de água, o que significa que este composto é facilmente oxidado por ozono. O LF tem elevada alcalinidade e baixo carbono orgânico dissolvido (COD), deste modo, é justificado o elevado nível de oxidação para todos os compostos no LF.

Tabela 2.27. Eficiência de remoção dos compostos por ozonização de água de superfície^a
(adaptado de (Huber *et al.*, 2003)).

Compostos	WP ^b		RS ^c		LZ ^d		LF ^e	
	Previsto	Medido	Previsto	Medido	Previsto	Medido	Previsto	Medido
Bezafibrato	>99%	Nd	>99%	>99%	>99%	Nd	97%	98%
Diazepam	23%	24%	29%	Nd	74%	65%	74%	Nd
Iopromida	6%	24%	14%	27%	46%	58%	46%	68%
Ibuprofeno	31%	41%	37%	40%	69%	62%	69%	77%

^a Condições: [ozono] = 2 mg l⁻¹, tempo de contacto = 10 min, pH = 8, T = 10°C; ^b Porrentruy Water; ^c Seine River; ^d Zurich Lake; ^e Filand Lake

2.7.3. Processos Avançados de Oxidação

A utilização dos processos de oxidação avançados como ozonização e radiação ultravioleta têm-se revelado eficientes no processo de remoção de compostos farmacêuticos. A sua eficácia pode ser potenciada se estas técnicas forem utilizadas na mesma linha de tratamento.

Zwiener e Frimmel (2004) desenvolveram um ensaio com a aplicação de O₃/H₂O₂ para a oxidação de produtos farmacêuticos. No ensaio a relação molar inicial de oxidante é de 2:1 (O₃/H₂O₂), como apresentado na Figura 2.13.

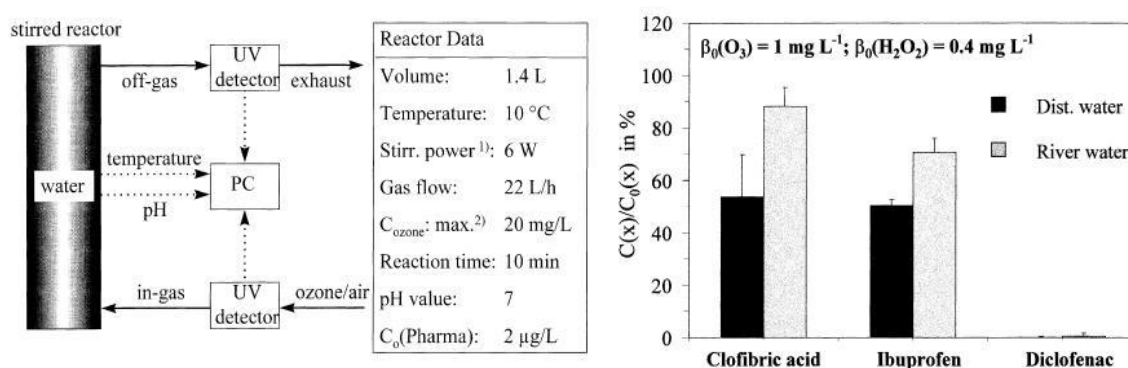


Figura 2.13. Condições, esquema e resultados do ensaio
(adaptado de (Zwiener e Frimmel, 2004)).

Com a concentração de ozono de 1 mg l^{-1} em água destilada, o ácido clofíbrico e ibuprofeno podem ser degradados a cerca de metade da sua concentração inicial. O diclofenaco foi eficazmente degradado. A eficiência de degradação avançada do $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ pode ser atribuída ao efeito de oxidação da produção de radicais OH. Contudo, a percentagem de degradação do ácido clofíbrico e ibuprofeno na água do rio foi significativamente reduzida. Isso pode ser explicado pela presença de compostos que competem pelo radical OH e, por isso, a cinética de degradação dos produtos farmacêuticos diminuiu. Os compostos carbonatados e bicarbonatados, bem como o carbono orgânico dissolvido são os principais competidores dissolvidos na água (Zwiener e Frimmel, 2004).

O diclofenaco é o composto com maior percentagem de remoção em todos os ensaios realizados (Tabela 2.28). No ensaio $5 \text{ mg l}^{-1} \text{ O}_3/1.8 \text{ mg l}^{-1} \text{ H}_2\text{O}_2$ são atingidas taxas de remoção superiores a 95% para os três compostos analisados.

Tabela 2.28. Eliminação de compostos farmacêuticos em reactor de laboratório pela aplicação de PAO (adaptado de (Zwiener e Frimmel, 2004)).

Compostos	Remoção por $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ (%)		
	$1 \text{ mg l}^{-1}/0.4 \text{ mg l}^{-1}$	$3.7 \text{ mg l}^{-1}/1.4 \text{ mg l}^{-1}$	$5 \text{ mg l}^{-1}/1.8 \text{ mg l}^{-1}$
Ácido Clofíbrico	21.8	92.7	97.9
Ibuprofeno	29.2	94.0	99.4
Diclofenaco	99.4	99.5	99.9

Nos processos de oxidação para remoção de compostos farmacêuticos os factores dose de oxidante, a concentração dos compostos e a qualidade da água são determinantes na eficiência do processo. A presença de compostos inorgânicos e orgânicos inibe a degradação de contaminantes-alvo como oxidantes concorrência ou através de mecanismos de limpeza do radical oxidante, o que resulta na necessidade de adição de maior concentração de oxidante (Ikehata *et al.*, 2006).

2.7.4. Carvão Activado

O carvão activado pode ser usado para remover pesticidas, compostos farmacêuticos e estrogénios da água (Sacher *et al.*, 2000). Como resultado das interacções hidrofóbicas, a filtração por carvão activado remove de forma eficiente a maioria dos compostos orgânicos apolares (ou seja, os compostos com $\log K_{ow} > 2$) com maior eficiência de remoção para compostos $4 \geq \log K_{ow} \geq 7.8$. A capacidade de remoção dos compostos da água por filtração com carvão activado depende da força das interacções polares.

Ternes *et al.* (2002) elaboram um ensaio à escala piloto para avaliar a eficiência de remoção de ácido clofíbrico, diclofenaco, carbamazepina e bezafibrato na filtração por adsorção de carvão activado granulado, com $h = 80$ cm (Figura 2.14) e $h = 160$ cm (Figura 2.15).

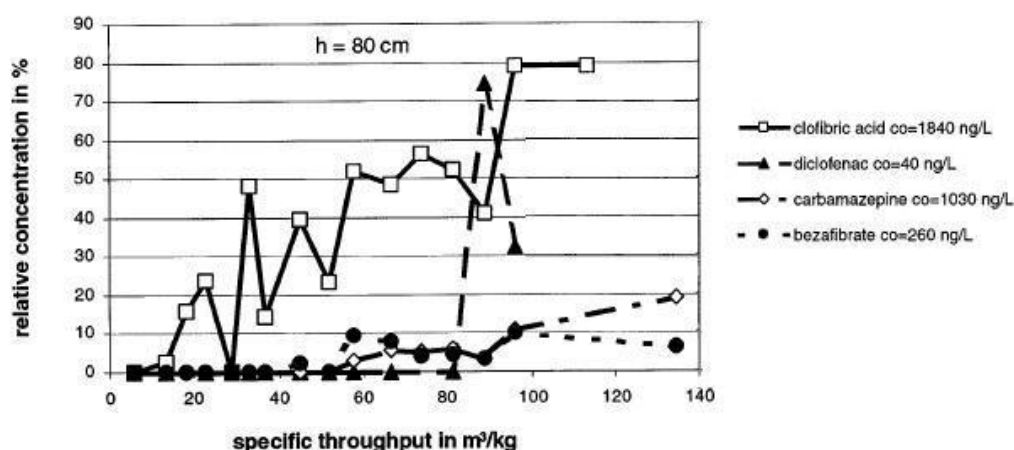


Figura 2.14. Concentração relativa dos compostos no CAG com 80 cm de altura (adaptado de (Ternes *et al.*, 2002))

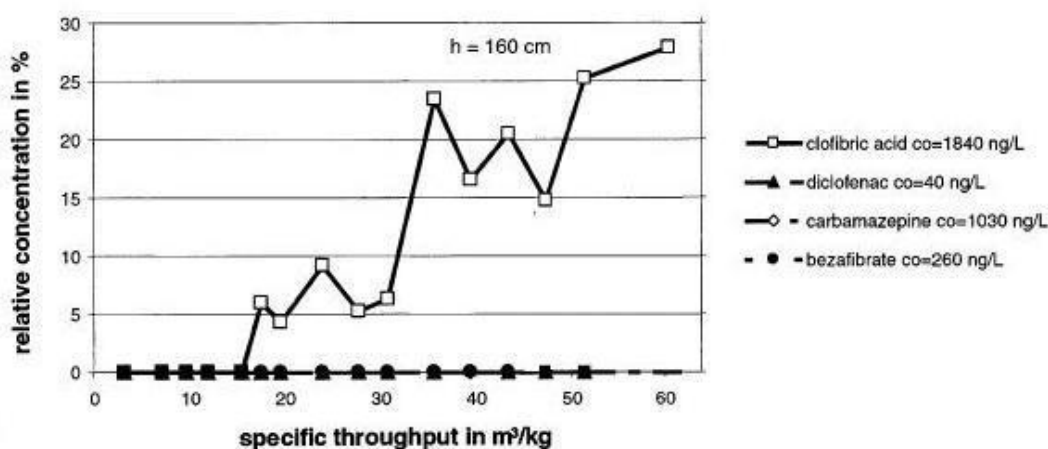


Figura 2.15. Concentração relativa dos compostos no CAG com 160 cm de altura (adaptado de (Ternes *et al.*, 2002)).

Pela análise das Figuras 2.14 e 2.15 pode observar-se que o ácido clofíbrico é o composto com menor capacidade de adsorção ao carvão activado granulado e a carbamazepina o de mais fácil remoção.

Segundo Ternes *et al.* (2002) a carbamazepina ($C_0 = 1 \mu\text{g l}^{-1}$) pode ser efectivamente removida por adsorção em leitos de carvão activado com uma taxa específica de cerca de $50 \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ e superior a $70 \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$, dependendo da altura do leito ($h = 80 \text{ cm}$ ou $h = 160 \text{ cm}$). Apesar de menor capacidade de adsorção observada para bezafibrato e diclofenaco em comparação a carbamazepina, ambos os compostos foram removidos numa profundidade de leito de 160cm para um caudal específico de pelo menos $70 \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$.

Simazaki *et al.* (2008) e Snyder *et al.* (2006) estudaram a remoção de vários compostos farmacêuticos por tratamento convencional em carvão activado em pó.

No ensaio de Simazaki *et al.* (2008) (Figura 2.17) foram avaliadas as taxas de remoção de cada composto numa mistura, que contém $0,1 \text{ mg l}^{-1}$ de cada composto e 10 mg l^{-1} de carvão activado em pó.

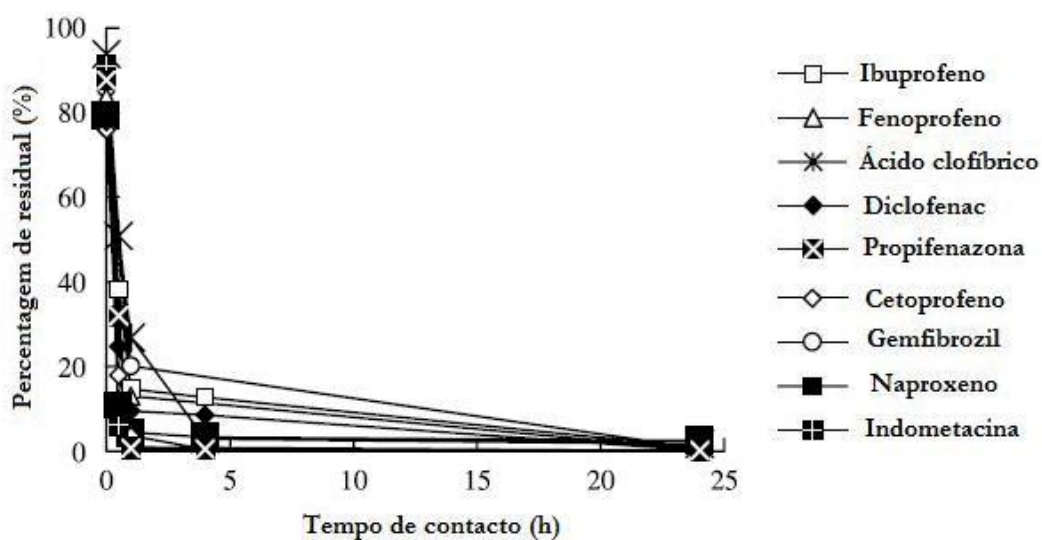


Figura 2.16. Remoção de compostos por CAP num ensaio de solução mista (adaptado de (Simazaki *et al.*, 2008)).

A maioria dos compostos analisados na Figura 2.16 foi efectivamente removida por adsorção a carvão activado em pó. Todos os compostos analisados foram removidos no mínimo a 20% da concentração inicial dentro de uma hora, em 24h horas a remoção dos compostos foi concluída na totalidade. É de realçar que o tempo de contacto para obter taxas de remoção próximas dos limites de detecção para os compostos farmacêuticos é muito superior ao necessário para durante o tratamento convencional, aproximadamente 15min (Ratnayaka *et al.*, 2009).

De forma a verificar o efeito de utilização do CAP, na remoção dos diferentes compostos farmacêuticos, Simazaki *et al* (2008) realizaram ensaios para cada composto, admitindo as mesmas condições (0,1mg l⁻¹ do composto e 10mg l⁻¹ de CAP).

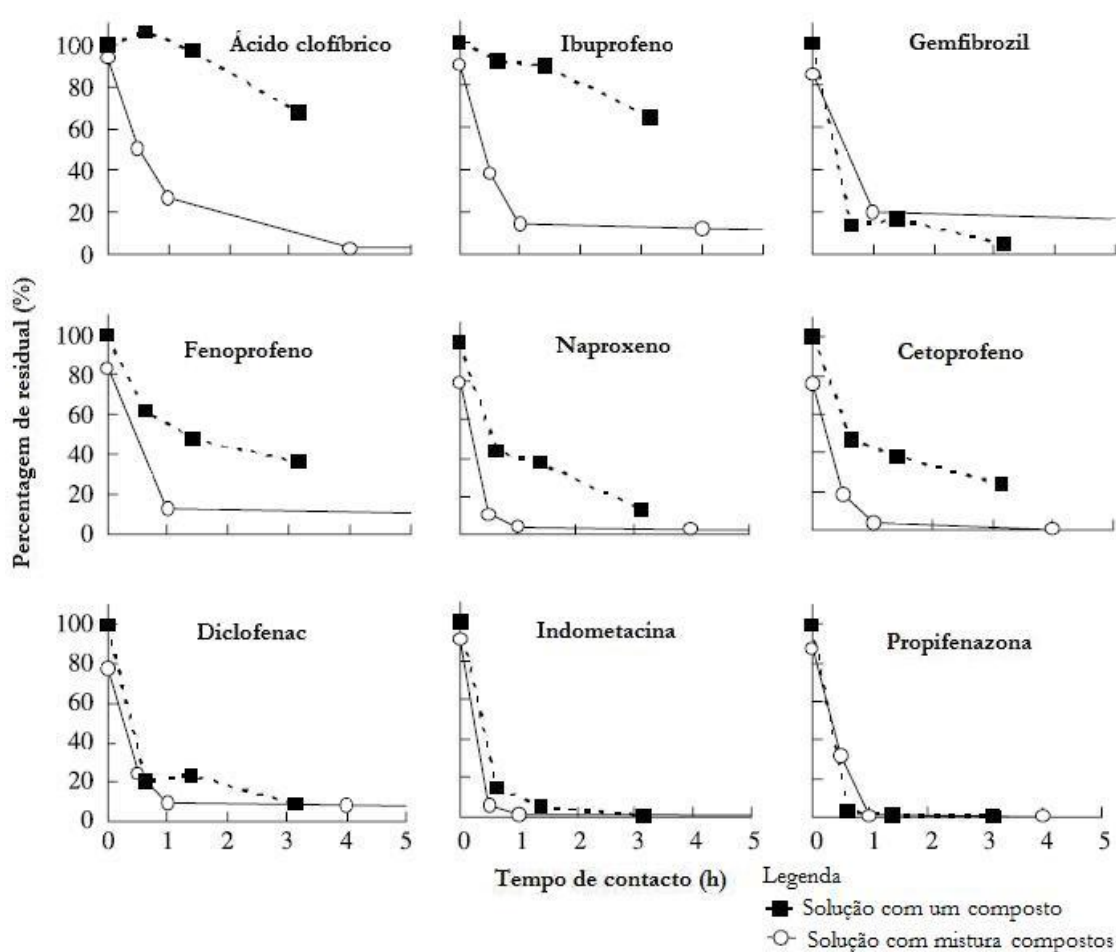


Figura 2.17. Remoção de compostos por CAP em ensaios individuais versus remoção na solução de mistura (adaptado de (Simazaki *et. al*, 2008)).

A Figura 2.17 apresenta a remoção dos compostos em ensaios individuais versus a remoção na solução de mistura. A adsorção de ácido clofíbrico e ibuprofeno, compostos relativamente hidrofílicos (log Kow: 2.84 e 3.79, respectivamente), no ensaio individual foi inferior à do ensaio da solução de mistura, aproximadamente 60% da concentração inicial permanece em solução após 3 horas. A indometacina, composto menos hidrofílico (log Kow = 4.23), foi completamente removida após as 3h, assim como, a propifenazona (log Kow = 2.05), apesar de reduzidas propriedades hidrofílicas, é o único composto neutro e, deste modo, mostrou-se competitivo durante a adsorção ao CAP.

No estudo de Snyder *et al.* (2006) pode observar-se que a adsorção com CAP tem taxa de remoção superior a 50% para a maioria dos compostos analisados (Figura 2.18). Compostos como a carbamazepina e o diclofenaco que, no ensaio de Ternes *et al.* (2002) foram totalmente removidos na filtração por carvão activado granulado, apresentam remoções de 70 % e 35% , respectivamente. Neste teste piloto, assim como no de Simazaki *et al.* (2008), o ibuprofeno foi o composto com menor taxa de remoção. O trimetoprim, estradiol e fluoxetina foram os compostos com maior adsorção ao CAP.

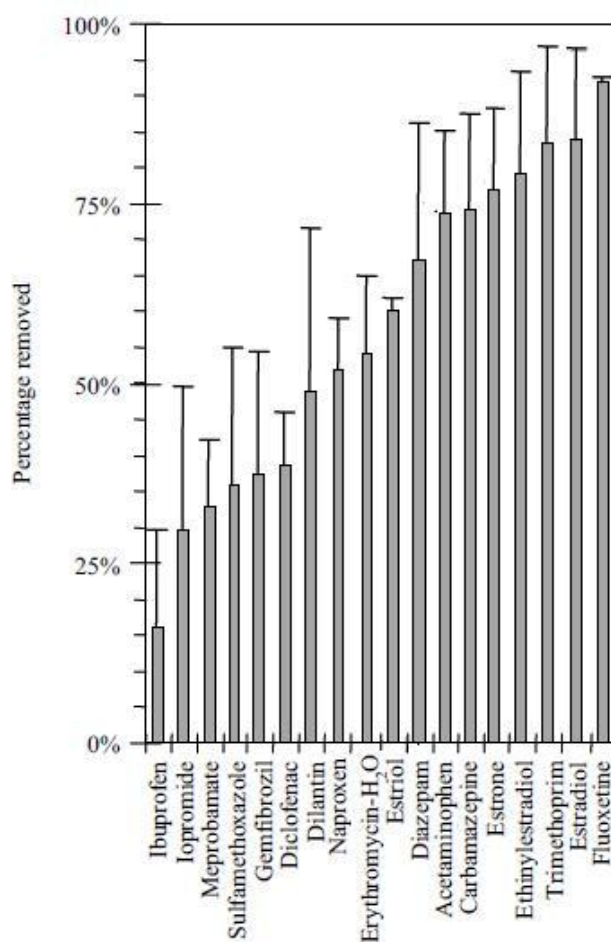


Figura 2.18. Percentagem de remoção dos compostos farmacêuticos de águas superficiais por 5 mg l⁻¹ CAP (adaptado de (Snyder *et al.*, 2006)).

A capacidade de remoção de compostos orgânicos contaminantes por CAP depende da dose e do tempo de contacto, bem como a estrutura molecular e o comportamento do composto a remover. No entanto, o carvão activado granulado foi considerado mais eficiente na remoção de compostos farmacêuticos. Ambos os processos sofrem decréscimo de eficiência na remoção de contaminantes na presença de matéria orgânica (Snyder *et al.*, 2003).

2.7.5. Radiação Ultravioleta

A utilização de lâmpadas ultravioleta para tratamento de água tem-se verificado um procedimento eficiente na degradação de micropoluentes, como pesticidas e compostos farmacêuticos, presentes na água.

Alguns PPCP têm cromóforos (moléculas que absorvem luz e emitem cor) que, ao absorver luz em comprimentos de onda ultravioleta, podem ser susceptíveis de transformação durante o tratamento UV. As doses de UV necessárias para a desinfecção de contaminantes microbiológicos (5 a 30 mJ cm⁻²) são de menor grandeza que as utilizadas para o tratamento de micropoluentes, por isso, a desinfecção UV para remoção de compostos farmacêuticos não se apresenta economicamente competitiva com outros tratamentos avançados (Snyder *et al.*, 2003).

A eliminação/inactivação por radiação UV apresenta eficiências inferiores a 30% para a maioria os compostos analisados (Tabela 2.29). O processo de desinfecção por UV não se mostrou eficaz para eliminar os compostos.

Tabela 2.29. Remoção de contaminantes por UV (40 mJ cm⁻²) (adaptado de (Snyder, 2010)).

Remoção < 30%	Remoção 30-70%
Testosterona, progesterona, estriol, etinilestradiol, estradiol, eritromicina, ibuprofeno, gemfibrozil, naproxeno, meprobamato, fluoxetina, diazepam, carbamazepina, iopromida, pentoxifilina	Sulfametoxazol, trimetoprim, diclofenaco, paracetamol

A eliminação de micropoluentes por UV apresenta maior eficiência quando combinada com ozono ou peróxido de hidrogénio (PAO) (Snyder *et al.*, 2003).

2.7.6. Processos de Separação por Membranas

A eficiência de remoção da separação por membranas depende das características da membrana (composição e estrutura do material, permeabilidade, carga e hidrofobicidade) e da água (concentração de matéria orgânica, húmica e não-húmica, massa e tamanho molecular dos solutos, pH, concentração de Ca^{2+} e forças iónicas) (Cho *et al.*, 2000).

Ozaki e Li (2002) estudaram a influência do peso molecular na retenção de compostos orgânicos e inorgânicos nas membranas de osmose inversa. O estudo sugere que os compostos polares, com carga positiva ou negativa, interagem com a superfície da membrana, são eficazmente removidos relativamente aos compostos menos polares ou com carga neutra. A eficiência de remoção de compostos de baixo peso molecular (inferior a 150 Daltons) aumentou com pH mais elevado, devido à repulsão electrostática entre a membrana de osmose inversa e os compostos dissociados. No mesmo estudo, a remoção de compostos orgânicos neutros aumentou linearmente com o peso e largura molecular. A hidrofobicidade ($\log K_{ow}$) dos micropoluentes e da membrana são factores que afectam directamente a retenção.

A presença de matéria orgânica na água superficial conduz a um aumento na rejeição de compostos farmacêuticos com carga negativa e uma diminuição nos de carga positiva, provavelmente devido a um aumento da superfície com carga negativa. A adição de Ca^{2+} na água bruta protege a carga da superfície da membrana, o que resulta no aumento de valores de rejeição para compostos com carga positiva e diminuição para os de carga negativa. Para os compostos de carga neutra, a presença de matéria orgânica e a adição de Ca^{2+} , não influenciam a rejeição da membrana (Verliefde *et al.*, 2007).

Verliefde *et al.* (2007) avaliaram a eficiência de rejeição de 20 compostos farmacêuticos, com diferentes cargas electrostáticas, durante a separação por três tipos de membranas de nanofiltração.

Pela análise da Figura 2.19 evidencia-se a maior eficiência de rejeição para compostos farmacêuticos de carga negativa nas três membranas. Os compostos de carga neutra têm rejeição intermédia, sendo os compostos de carga positiva os que apresentam menor eficiência de rejeição.

A eficiência de rejeição da membrana Trisep TS-80 é superior a 80% e a das Desal HL superior a 70% para todos os compostos farmacêuticos. A rejeição pela membrana TS80 Trisep é ligeiramente superior, devido ao facto dos poros da membrana HL Desal serem de maior tamanho.

A elevada rejeição de compostos com carga negativa e a menor rejeição de compostos com carga positiva foram explicados por interações carga (repulsões electrostáticas e atracções, respectivamente). A remoção dos compostos farmacêuticos foi parcialmente determinada por exclusão de peso molecular, mas a carga dos compostos também parece desempenhar um importante papel na rejeição de solutos neutros.

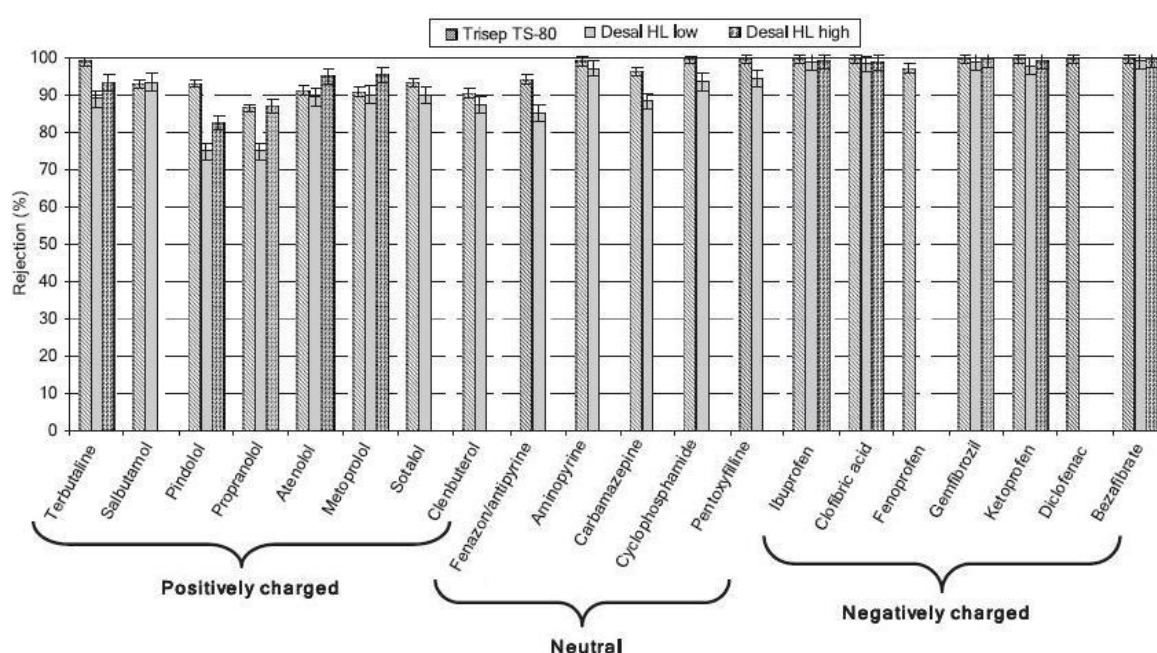


Figura 2.19. Taxa de rejeição dos compostos farmacêuticos seleccionados para diferentes tipos de membranas de nanofiltração (adaptado de (Verliefde *et al.*, 2007)).

Yoon *et al.* (2006) realizaram um estudo que avalia a eficiência de retenção de EDC/PPCP em membranas de nanofiltração e ultrafiltração. A água utilizada para o estudo provém de diferentes origens e, por isso, tem diferentes características.

A retenção de compostos farmacêuticos pela membrana NF varia entre 30 – 90 %, excepto para o naproxeno (<10 % retenção), para a membrana de UF a retenção é muito variável, 17 dos 27 compostos tem retenção inferior a 20%, como é possível verificar na Figura 2.20.

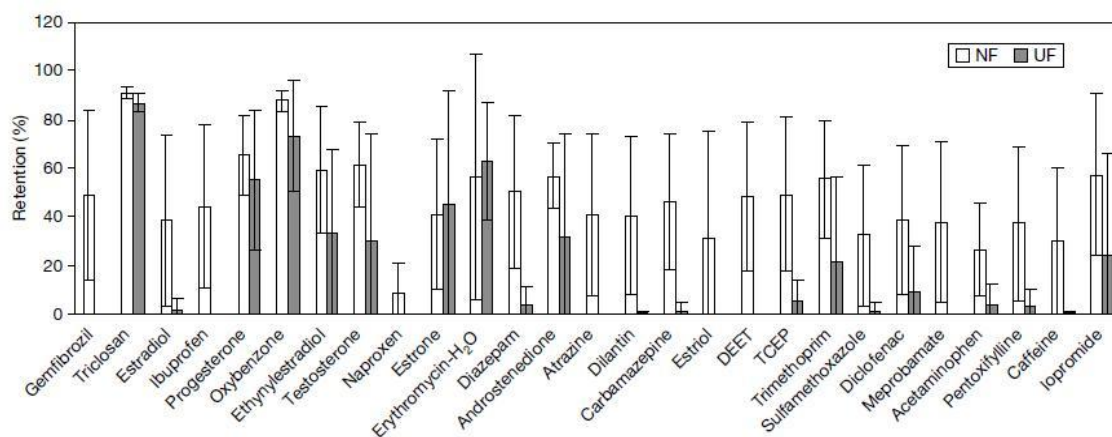


Figura 2.20. Percentagem de retenção de compostos farmacêuticos por NF e UF (adaptado de (Yoon *et al.*, 2006)).

Apesar das características da água utilizadas serem diferentes para as separações por membranas, verifica-se maior retenção de EDC/PPCP para a membrana NF do que a membrana de UF, o “cut-off” das membranas é o principal factor de retenção dos compostos. No entanto, a retenção de EDC/PPCP é afectada pelas características da água, por isso, a comparação realizada neste estudo não é linear.

De acordo com os estudos desenvolvidos por Radjenovic *et al.* (2008) e Bellona *et al.* (2008), em membranas de osmose inversa e de nanofiltração, o diclofenaco é o único composto totalmente removido nas diferentes filtrações. Os outros compostos têm remoções superiores a 95% para ambas as membranas. Os compostos têm remoções elevadas para as membranas de nanofiltração e osmose inversa devido às suas características iónicas e hidrofóbicas. A Tabela 2.30 apresenta eficiências de remoção para membranas de nanofiltração e osmose inversa.

Tabela 2.30. Eficiência de remoção para membranas de nanofiltração (NF-90) e osmose inversa (BW30LE, ESPA2).

Compostos	Taxa de remoção (%)		
	NF-90 ^a	BW30LE ^a	ESPA2 ^b
Carbamazepina	95	99	95
Ácido acetilsalicílico	98	-	98
Naproxeno	97	-	99
Cetoprofeno	97	98	100
Ibuprofeno	97	-	99
Diclofenaco	100	100	100

^a (Radjenovic *et al.*, 2008); ^b (Bellona *et al.*, 2008)

Heberer e Feldmann (2004) elaboraram um ensaio para avaliar a eficiência de uma unidade móvel de osmose inversa na remoção de compostos farmacêuticos, os resultados são apresentados na Tabela 2.31.

Pela análise da Tabela 2.31 verifica-se que a unidade móvel de pré-ultrafiltração e osmose inversa tem eficiência muito elevada na remoção dos compostos analisados. Os compostos bezafibrato, carbamazepina, diclofenaco, ácido fenofíbrico e primidona apresentam eficiência de remoção superior a 99.9% em osmose inversa com recirculação. Os compostos como indometacina e naproxeno não foram removidos por ultrafiltração, no entanto, a remoção por osmose inversa é superior a 90% para ambos os compostos. As eficiências de remoção deste sistema móvel podem ser superiores às posteriormente verificadas nas instalações de tratamento de água de abastecimento.

Tabela 2.31. Taxa de remoção de alguns compostos após UF e OI (adaptado de (Herberer e Feldmann, 2004)).

Compostos	Conc. média (ng l ⁻¹)	Taxa de remoção (%)			Conc.média permeada (recirculação) (ng l ⁻¹)
		Após pré-UF	OI (sem recirculação)	OI (com recirculação)	
Bezafibrato	257	7	96.0	>99.9	<5
Carbamazepina	2282	13	>99.9	>99.9	<1
Ácido clofíbrico	178	20	>99.4	>99.4	<1
Diclofenaco	869	44	>99.9	>99.9	<1
Ácido fenofíbrico	705	22	97.0	>99.9	<1
Gemfibrozil	16	38	>93.3	>93.3	<1
Ibuprofeno	87	12	98.5	>98.9	<1
Indometacina	46	0	92.0	>97.8	<1
Cetoprofeno	99	20	>99.9	>99.0	<1
Naproxeno	224	0	98.2	>99.5	<1
Primidona	734	-	>99.9	>99.9	<1

2.7.7. Eficiência de Remoção de Compostos Farmacêuticos com Processos de Tratamento Conjugados

O sistema de tratamento de água para abastecimento apresenta várias etapas de tratamento de água e, apesar de serem específicas para remover determinados compostos, por vezes, nestas etapas outros contaminantes acabam por ser degradados ou removidos. A conjugação das múltiplas etapas do tratamento de água tem um resultado positivo na remoção de compostos farmacêuticos ao longo da linha de tratamento.

Kumar *et al.* (2010) elaboraram uma tabela onde apresentam as eficiências de relativas a duas linhas de tratamento e os compostos removidos em cada uma (Tabela 2.32).

Tabela 2.32. Eficiência de remoção de compostos por tratamento convencional e tratamento avançado (adaptado de (Kumar *et al.*, 2010)).

	Remoção <90%	Remoção >90%
Tratamento Convencional^a		
Compostos farmacêuticos	Codeína Dehidro-nifedipina metilbenzilideno triclosano, trietilcitrato	Estradiol, ácido clofíbrico, atorvastatina, carbamazepina, diazepam, diclofenaco, eritromicina, estrogénio, fluoxetina, gemfibrozil, naproxeno, paracetamol, progesterona, sulfametoxazol, trimetoprima,
Tratamento Avançado^b		
Compostos farmacêuticos	Nonilfenol, triclosano	Atenolol, ácido clofíbrico bezafibrato, carbamazepina, cotinina, diclofenaco, estrogénio, gemfibrozil, ibuprofeno, naproxeno, progesterona, sulfametoxazol

^a Tratamento convencional: clarificação, filtração por areia, adsorção CAG e cloragem; ^b Tratamento convencional conjugado com uma unidade de ozonização, desinfecção ultravioleta e filtração por membranas.

O sistema de tratamento convencional verifica remoção superior a 90% para diversos compostos, a oxidação com cloro e a filtração com carvão activado granular apresentam elevados níveis de remoção para a maioria dos compostos farmacêuticos.

Verliefde *et al.* (2007) avaliaram a eficiência de remoção dos compostos farmacêuticos com um sistema de NF operado a baixa recuperação (10%) e uma combinação de uma unidade de NF operado a maior recuperação (80%) com carvão activado granulado (Figura 2.21).

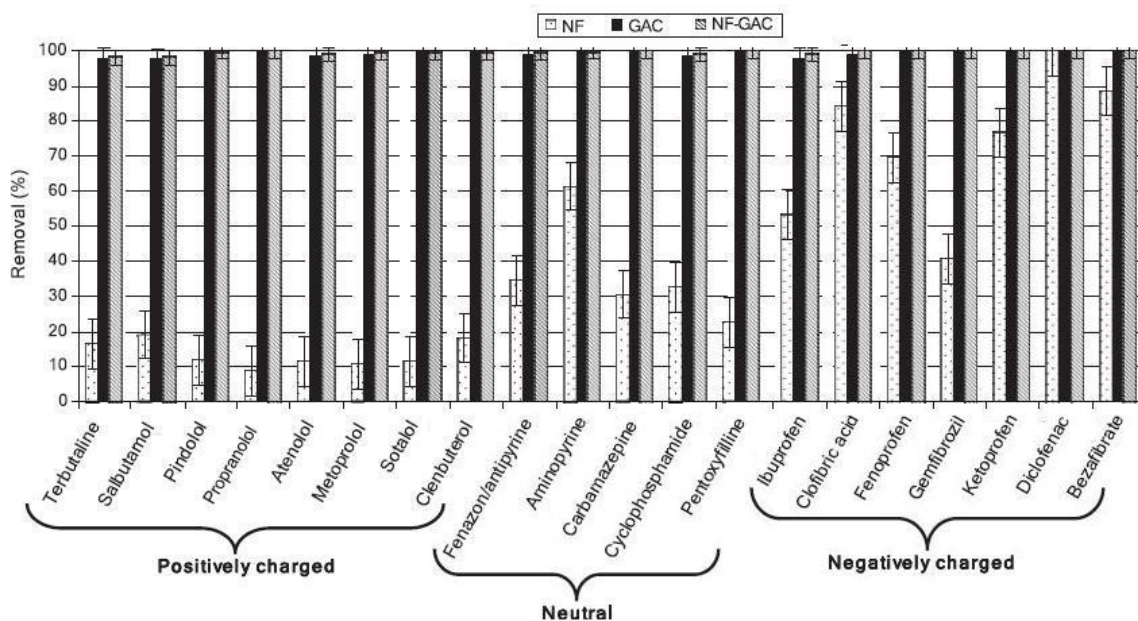


Figura 2.21. Taxa de remoção dos compostos farmacêuticos seleccionados na NF, GAC e NF-GAC (adaptado de (Verliefde *et al.*, 2007)).

A nanofiltração como processo unitário apresenta remoção inferior a 20% para composto com carga positiva, os compostos com carga negativa têm remoções que variam entre os 30 e os 95%. A eficiência de remoção associada ao sistema NF-GAC é superior a 95% para todos os compostos analisados. A combinação dos dois processos de tratamento otimiza a nanofiltração, a filtração com carvão activado granular anterior à nanofiltração remove os micropoluentes orgânicos da água e, deste modo, diminui a possibilidade de incrustação e a “competição”.

De acordo com as Figuras 2.19 e 2.21, do estudo de Verliefde *et al.* (2007), a combinação da filtração por carvão activado com a nanofiltração verifica valores de retenção superiores para todos os compostos farmacêuticos, incluindo para os de carga positiva que pelas membranas de nanofiltração TS-80, Desal HL low e Desal HL high apresentam valores inferiores de remoção.

Huerta-Fontela *et al.* (2011) analisaram o comportamento de 55 compostos farmacêuticos ao longo de um sistema de tratamento de água de abastecimento à escala real. O sistema de tratamento é dotado das seguintes etapas: pré-cloragem, coagulação, floculação, sedimentação, filtração em areia, ozonização, filtração por carvão activado e pós-cloragem (Figura 2.22). Após a filtração é feita uma diluição com água subterrânea, os compostos sofrem diluições entre 6 e 30%.

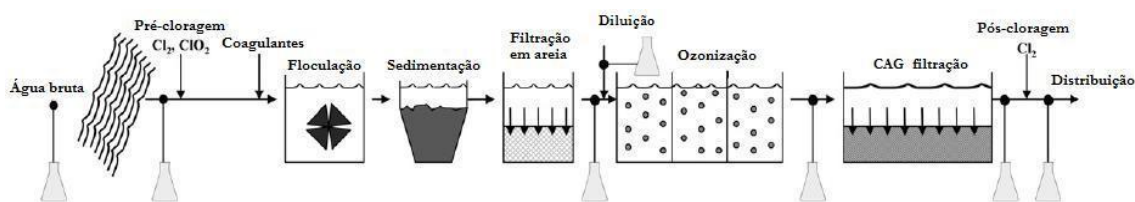


Figura 2.22. Linha de tratamento para remoção de compostos farmacêuticos (adaptado de (Huerta-Fontela *et al.*, 2011)).

A etapa coagulação/floculação e filtração em areia apresenta baixa eficiência de remoção, enquanto a cloração e ozonização possuem eficiências de remoção elevadas. A remoção de compostos por processos de oxidação elimina entre 20 e 35 compostos.

Compostos como antolodipino, tamoxifeno, sertralina, oxazepam e furosemida são removidos com taxas superiores a 99% durante a pré-cloragem. Sendo que para o propanolol e metoprolol a pós-cloragem elimina-os totalmente.

Os compostos carbamazepina, fenitoína, atenolol, sotalol e hidroclorotiazida são detectados no final da linha de tratamento. O sistema de tratamento elimina por completo 30 dos 35 compostos. (Huerta-Fontela *et al.*, 2011). A Tabela 2.33 apresenta as eficiências de remoção ao longo da linha de tratamento para alguns dos compostos analisados.

Segundo Snyder (2003), a remoção de compostos farmacêuticos durante a coagulação, floculação é associada a compostos hidrofóbicos agregados a substâncias coloidais com alto teor de carbono orgânico. A oxidação dos compostos por PAO degrada preferencialmente os compostos com grupos funcionais (tióis, aminas, hidroxila), localizados perto de ligações carbono-carbono (anéis de benzeno).

A maioria dos compostos orgânicos reage mais rapidamente com o ozono do que com o dióxido de cloro ou cloro, sendo por isso a ozonização considerado um processo eficiente na degradação de compostos farmacêuticos.

A adsorção por carvão activado tem elevada eficiência de remoção com compostos hidrofóbicos, no entanto, a presença de matéria orgânica pode diminuir a eficácia da filtração.

Tabela 2.33. Remoção de compostos nas diferentes etapas do tratamento de água para abastecimento (adaptado de (Huerta-Fontela *et al.*, 2011)).

Compostos	Remoção				
	Pré-Cl ₂	C/F/S/F ^a	O ₃	CAG	Pós-Cl ₂
Anlodipino	>99%	-	-	-	-
Tamoxifeno	>99%	-	-	-	-
Sertralina	>99%	-	-	-	-
Oxazepam	>99%	-	-	-	-
Furosemida	>99%	-	-	-	-
Betaxolol	>80%	-	-	-	-
Doxazosina	>90%	-	-	-	-
Atenolol	<5%	-	5-88%	-	-
Acebutol	<5%	-	5-88%	-	65%
Bisoprolol	<5%	-	-	-	-
Sotalol	<5%	-	5-88%	-	67%
Propanolol	<30%	-	5-88%	65-70%	100%
Metoprolol	<55%	-	5-88%	65-70%	100%
Losartan	92%	<30%	>99%	-	-
Imidazole	70%	-	-	-	-
Carbamazepina	<5%	<30%	63%	>75%	14%
Epoxy	<30%	-	-	-	-
Zolpidem	70-80%	100%	-	-	-
Diazepam	50%	-	85-90%	-	-
Bromazepam	5%	100%	-	-	-
Venlafaxina	23%	-	40-90%	-	-
Clorpromazina	14%	100%	>99%	-	-
Fenitoína	25%	-	40-90%	>75%	-
Hidroclorotiazida	-	>50%	40-90%	>75%	75%

^a Coagulação/Floculação/Sedimentação/Filtração em areia; (-) eficiências não referidas no artigo

2.8. Enquadramento Legal

A regulamentação relativa ao tratamento de água tem aumentado nos últimos 20 anos devido à identificação de contaminantes na água de superfície e subterrânea.

O actual quadro legal relativo à qualidade da água para consumo humano encontra-se instituído pelo Decreto-Lei nº 306/2007, de 27 de Agosto, que veio complementar e tornar mais exigentes os valores constantes do Decreto-Lei nº 236/98, de 1 de Agosto, que estabelece normas, critérios e objectivos de qualidade com a finalidade de proteger os recursos hídricos e melhorar a qualidade das águas em função dos seus principais usos.

A Directiva Quadro da Água (DQA) visa a prevenção, protecção e melhoria da qualidade da água, assim como, promover a sua utilização racional e prudente. O anexo X da DQA enumera as substâncias prioritárias (substâncias que apresentam risco significativo para o ambiente aquático ou por seu intermédio) que tem como principal objectivo a redução progressiva até à eventual cessação destas substância nas descargas residuais. A prioridade foi estabelecida através de uma avaliação de risco que considerou os dados relativos à ecotoxicidade no ecossistema aquático e à toxicidade humana por vias da exposição aquática e dos dados resultantes da monitorização de contaminação ambiental alargada. No anexo X constam principalmente metais pesados, pesticidas e herbicidas. Novas substâncias podem ser incluídas na lista das substâncias prioritárias.

A legislação nacional não refere a monitorização dos compostos emergentes, como os compostos farmacêuticos. Actualmente, a informação existente sobre a toxicologia dos fármacos nos ecossistemas aquáticos e na água de abastecimento não parece justificar medidas legislativas que determinem as concentrações máximas destes compostos nas descargas residuais.

3.

Compostos

Farmacêuticos

Seleccionados

Os compostos farmacêuticos seleccionados para análise de remoção no tratamento de água de abastecimento são: carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno e ácido clofíbrico. Os critérios de selecção utilizados foram a frequência de detecção em água superficial e/ou subterrânea, persistência em massas de água e os efeitos toxicológicos nos seres vivos (*non target*).

3.1. Carbamazepina

A selecção da carbamazepina como um dos compostos farmacêuticos para análise e remoção no tratamento de água de abastecimento deve-se à sua persistência em meio aquático, assim como à sua presença na água de abastecimento.

Tabela 3.1. Características da carbamazepina.

CARBAMAZEPINA	
Fórmula Química	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
Número CAS	298-46-4
Peso molecular	236.27g mol ⁻¹
Solubilidade na água	17.7 mg L ⁻¹ (25 °C)
Log Kow	2.45
Constante da Lei de Henry	1.09 × 10 ⁻⁵ Pa m ³ mol ⁻¹ (25 °C)
pKa	Neutra
Meia-vida	25 - 65h
Excreção	72% da dose terapêutica administrada
Metabolitos	CBZ-epoxide, CBZ-diol, CBZ-acridan, 2-OH-CBZ, 3-OH-CBZ



Figura 3.1. Estrutura química da carbamazepina (adaptado de (Tixier *et al.*, 2003))

A carbamazepina é utilizada para tratar epilepsia e como estabilizador do humor nas psicoses maníaco-depressivas (doença bipolar).

Estruturalmente é similar aos fármacos psicoativos (imipramina, clorpromazina e maprotilina) e compartilha algumas características estruturais com os anticonvulsivos (fenitoína, clonazepam e fenobarbital). O mecanismo exacto de sua acção anticonvulsiva é desconhecido, pode deprimir a atividade do núcleo ventral anterior do tálamo, porém o significado não está completamente esclarecido. Como antineurálgico pode actuar no sistema nervoso central diminuindo a transmissão sináptica ou a adição da estimulação temporal que dá origem à descarga neuronal (Infarmed, 2010)

A carbamazepina é absorvida de forma lenta e variável no organismo, porém é quase completamente absorvida no trato gastrointestinal, tempo máximo de absorção varia entre 4 e 24h. O composto é metabolizado no fígado, gera metabolitos (a carbamazepina 10,11-epóxido) que se ligam às proteínas séricas e passam para a circulação sanguínea. É eliminado em 72% por via renal, 3% como fármaco inalterado (Infarmed, 2010).

Na Alemanha, em 1985 foram consumidas anualmente cerca de 80 toneladas de carbamazepina (Frey e Janz, 1985), actualmente o consumo aumentou para cerca de 120 toneladas (Scheytt, 2002). Em Portugal, foram vendidas em 2009 cerca de 324 mil embalagens, pode significar um consumo de 12 ton ano⁻¹ (Infarmed, 2010).

As concentrações deste composto no meio hídrico são elevadas, devido à baixa remoção durante os processos de tratamento da água residual, somente 7% da carbamazepina é removida nas ETARs (Ternes, 1998).

Na categoria dos anti-epilépticos, a carbamazepina é o composto detectado mais frequentemente e em maior concentração de águas residuais (até 6.3 $\mu\text{g l}^{-1}$) (Ternes, 1998).

A Tabela 3.2 apresenta as concentrações presentes em massas de água no ambiente e em água de abastecimento. Os valores detectados são efectivamente pequenos quando comparados com as doses a que são consumidas diariamente. No entanto, estes valores estão presentes no ambiente aquático e na água de abastecimento, sendo os seus efeitos crónicos desconhecidos para os seres vivos. As concentrações mais elevadas são detectadas na Alemanha, onde se verifica um acentuado consumo de carbamazepina.

Tabela 3.2. Concentração média de carbamazepina em águas superficiais, subterrâneas e para abastecimento.

País	Concentração Média (ng l^{-1})	Referência
Alemanha	900 (água subterrânea)	(Sacher <i>et al.</i> , 2001)
	1.075 (água superficial)	(Heberer, 2002a)
	250 (água superficial)	(Ternes, 1998)
EUA	6.8 (água para abastecimento)	(Benotti <i>et al.</i> , 2009)
	6.2 (água superficial)	(Snyder <i>et al.</i> , 2007)
	2.8 (água para abastecimento)	(Snyder <i>et al.</i> , 2007)
Finlândia	1.6 - 66 (água superficial)	(Vieno <i>et al.</i> , 2006)
Suécia	1 - 500 (água superficial)	(Bendz <i>et al.</i> , 2005)
Espanha	1.07 (água superficial)	(Ginebreda <i>et al.</i> , 2009)
Portugal	0.54 - 7.30 (água superficial)	(Madureira <i>et al.</i> , 2010)
Roménia	30 - 75 (água superficial)	(Moldovan, 2006)
Coreia	4.5 - 61 (água superficial)	(Kim <i>et al.</i> , 2007)
	<1 (água para abastecimento)	(Kim <i>et al.</i> , 2007)
China	1.090 (água superficial)	(Zhou <i>et al.</i> , 2010)

Nos Estados Unidos, as concentrações máximas detectadas nas águas de superfície são variáveis, podendo chegar a valores de 1500 ng l^{-1} (Cunningham *et al.*, 2010).

3.1.1. Toxicologia

Na bibliografia actual é possível encontrar diferentes testes de toxicidade desenvolvidos para a avaliar os efeitos do consumo não premeditado da carbamazepina. A Tabela 3.3 apresenta os testes realizados.

Tabela 3.3. Resumo dos ensaios ecotoxicológicos com carbamazepina.

Taxon (Classificação científica)	Espécie	Teste (efeito)	Concentração	Referência
Algas	<i>D. subspicatus</i>	EC ₅₀ (inibição do crescimento)	74 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2004)
	<i>P. subcapitata</i>	NOEC (96h) (inibição do crescimento)	>100 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		LOEC (96h) (inibição do crescimento)	>100 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
Crustáceos	<i>D. magna</i>	EC ₅₀ (48h) (imobilização)	>13.8 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2004)
		EC ₅₀ (48h) (imobilização)	>100 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
	<i>T. platyurus</i>	LC ₅₀ (24h) (mortalidade)	>100 mg l ⁻¹	(Kim, <i>et al.</i> , 2009)
	<i>C. dubia</i>	EC ₅₀ (48h) (imobilização)	>77.7 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		NOEC (7dias) (reprodução)	25 µg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		LOEC (7dias) (comportamento)	100 µg l ⁻¹	(Cleuvers., 2003)
Bactérias	<i>V. fischeri</i>	EC ₅₀ (30min) (bioluminescência)	>81 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
Peixes	<i>O. latipes</i>	LC ₅₀ (48h) (mortalidade)	35.4 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		LC ₅₀ (96h) (mortalidade)	45.87 mg l ⁻¹	(Kim, <i>et al.</i> , 2009)

Pela análise da Tabela 3.3 verifica-se que a exposição à carbamazepina tem efeitos crónicos na *P. subcapitata* (>100 mg l⁻¹) e *C. dubia* (100 µg l⁻¹). Os efeitos averiguados nos testes de toxicidade aguda são diferentes consoante o organismo analisado, podendo ter efeitos mortais na espécie *O. latipes* com a menor concentração testada. Apesar de se registarem efeitos da exposição à carbamazepina, as concentrações a que se verificam efeitos são muito elevadas quando comparadas com as concentrações detectadas efectivamente no meio.

A bibliografia actual publica os resultados dos ensaios toxicológicos realizados na presença da carbamazepina no ambiente e na água de abastecimento. A presença da carbamazepina nas concentrações conhecidas não parece apresentar quaisquer efeitos na saúde humana, no entanto é necessário reunir mais informação para avaliar os riscos apreciáveis do seu consumo contínuo.

3.1.2. Tecnologias de Remoção

A presença e persistência da carbamazepina na água superficial e subterrânea conduzem a estudos e ensaios de processos de tratamento de água para abastecimento que efectuem a sua remoção ou degradação. A Tabela 3.4 apresenta os processos de tratamento e as respectivas eficiências de remoção da carbamazepina da água para abastecimento.

Tabela 3.4. Eficiência de remoção da carbamazepina nos diferentes processos de tratamento de água para abastecimento.

Tratamento	Eficiência de Remoção	Referência
Coagulação/ floculação/ sedimentação	<10%	(Vieno <i>et al.</i> , 2006)
Cloragem (3.5 mg Cl ₂ l ⁻¹)	<30%	(Snyder, 2010)
Ozonização (2.5mg l ⁻¹)	>70%	(Snyder, 2010)
UV (40 mJ cm ⁻²)	<30%	(Snyder, 2010)
CAP (5mg l ⁻¹)	75%	(Snyder, <i>et al.</i> , 2006)
CAG	>90%	(Ternes, <i>et al.</i> , 2002)
Membranas (NF)	85-95%	(Verliefde, <i>et al.</i> , 2007)
Membranas (OI)	99% (BW30LE)	(Quintanilla, 2010)
	95% (ESPA2)	(Quintanilla, 2010)

A carbamazepina é um composto hidrofóbico com carga neutra e, por isso, tem elevada afinidade com carvão activado granulado (Vieno *et al.*, 2006). O carvão activado, sob a forma de CAG ou CAP, verificou ser extremamente eficaz na remoção de contaminantes emergentes, como a carbamazepina, os valores de eficiência de adsorção deste composto podem ser superiores a 90% (Snyder, 2007).

Kimura *et al.* (2004) elaboraram a análise de remoção de vários compostos por osmose inversa, utilizando dois tipos de membranas: XLE (poliamida) e SC-3100 (celulose).

Pela análise da Tabela 3.5 pode verificar-se que a membrana XLE tem rejeição mais elevada que a SC-3100 para os compostos analisados, a carbamazepina tem rejeição de 91% pela membrana XLE e 85% pela SC-3100, a diferença de valores de rejeição é explicada pelas características de cada membrana. A membrana XLE separa os compostos com base no peso molecular, enquanto a SC-3100 rejeita os compostos segundo a sua polaridade.

Tabela 3.5. Rejeição da carbamazepina para as membranas de osmose inversa XLE e SC-3100 (adaptado de (Kimura *et al.*, 2004))

Compostos	Peso molecular (g mol ⁻¹)	Momento dipolar (debye)	Rejeição (%)	
			XLE	SC-3100
Primidona	218	2.696	87	85
Carbamazepina	236	3.286	91	85
Sulfametoxazol	253	6.318	70	82
Estradiol	272	0.789	83	29

Segundo o trabalho de Quintanilla (2010) e em concordância com os dados apresentados por Kimura *et al.* (2004), as membranas de osmose inversa são o processo de tratamento que garante a máxima eficiência na remoção da carbamazepina.

3.2. Diclofenaco

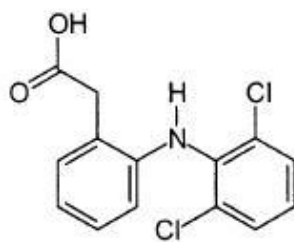
O diclofenaco é um composto com elevado consumo mundial, devido às suas características farmacológicas. A escolha deste composto para análise deve-se, não só ao seu consumo, mas também à frequência e concentração com que se encontra nas análises recolhidas.

O diclofenaco é princípio activo de medicamentos aplicados como em anti-inflamatórios e anti-reumáticos. O consumo mundial do diclofenaco está estimado em centenas de toneladas anuais (Buser *et al.*, 1998). O diclofenaco é o segundo princípio activo mais consumido na Alemanha, cerca de 250 toneladas por ano (Scheytt, 2002). Em Portugal, o composto encontra-se entre o 20 mais vendidos, são consumidas anualmente quase de 2 milhões de embalagens do medicamento (Infarmed, 2010).

O diclofenaco de sódio é conhecido por ser eliminado através do metabolismo, cerca de 65% do composto é excretado, mas apenas 1% sob de forma inalterada, o restante é sob a forma de metabolitos (Thomas e Hilton, 2004).

Tabela 3.6. Caracterização do diclofenaco.

DICLOFENACO	
Fórmula Química	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂
Número CAS	15307-86-5
Peso molecular	296.16 g mol ⁻¹
Solubilidade na água	23.73 mg l ⁻¹ (25 °C)
Log Kow	2.45
Constante da Lei de Henry	4.79 × 10 ⁻⁷ Pa m ³ mol ⁻¹ (25 °C)
pKa	Negativo
Meia-vida	2h
Excreção	65% da dose terapêutica administrada
Metabolitos	5-OH-DFC, 4'-OH-DFC, 3'-OH-DFC, 4'-5-diOH-DFC, 4'-OH-5-Cl-DFC, 3'-OH-4'-CH ₃ O-DFC



DICLOFENACO

Figura 3.2. Estrutura química do diclofenaco (adaptado de (Tixier *et al.*, 2003)

O diclofenaco é descrito como não-persistente no meio hídrico e a sua meia-vida é inferior a 1 dia. Ao entrar no ambiente é muito vulnerável à fotodegradação (Buser *et al.*, 1998). Apesar da rápida degradação do composto, as concentrações descarregadas são elevadas, por isso, é possível detectá-lo em diferentes pontos de recolha de amostra (Tabela 3.7).

Tabela 3.7. Concentração média de diclofenaco em águas superficiais, subterrâneas e para abastecimento.

País	Concentração Média (ng l ⁻¹)	Referência
Espanha	2.20 (água superficial)	(Ginebreda <i>et al.</i> , 2009)
Alemanha	1.1 (água superficial)	(Zwiener e Frimmel, 2004)
	590 (água subterrânea)	(Sacher <i>et al.</i> , 2001)
Reino Unido	20 - 90 (água superficial)	(Hilton <i>et al.</i> , 2003)
Luxemburgo	0.3 - 55 (água de superfície)	(Pailler <i>et al.</i> , 2009)
Holanda	<25 (água para abastecimento)	(Zuccato <i>et al.</i> , 2006)
Eslovénia	<7 (água para abastecimento)	(Hernando <i>et al.</i> , 2006)
EUA	<0.25 (água para abastecimento)	(Benotti <i>et al.</i> , 2009)

Os dados apresentados na tabela anterior evidenciam a presença do diclofenaco no meio hídrico. As concentrações médias mais elevadas foram detectadas em Espanha. No estudo de Colier (2007), o autor afirma que a concentração máxima de exposição de diclofenaco por consumo de água de abastecimento é de 4 µg l⁻¹.

De acordo com Ternes (1998), a presença do diclofenaco no meio hídrico deve-se à remoção deste composto nas ETARs ser de cerca de 60%, sendo que 40% é descarregado por meio de efluentes de estações de águas residuais.

3.2.1. Toxicologia

Nos estudos de Schwaiger *et al.* (2004) e Triebkorn *et al.* (2007), o consumo ou contacto do diclofenaco, via água de abastecimento ou de superfície, nos vertebrados terrestre e peixes induz efeitos adversos.

Nos ensaios realizados por Schwaiger *et al.* (2004) as alterações nos rins e nas brânquias de *O. mykiss* expostas ao diclofenaco foram observadas após 28 dias de exposição a apenas 5 µg l⁻¹. Os ensaios de toxicologia elaborados para o diclofenaco são múltiplos, os testes e efeitos são apresentados na Tabela 3.8.

Tabela 3.8. Resumo dos ensaios ecotoxicológicos com o diclofenaco.

Taxon (Classificação científica)	Espécie	Teste (efeito)	Concentração	Referência
Algas	<i>D. subspicatus</i>	EC ₅₀ (inibição do crescimento)	71.9 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2004)
	<i>P. subcapitata</i>	NOEC (96h) (inibição do crescimento)	10 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		LOEC (96h) (inibição do crescimento)	20 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
Crustáceos	<i>D. magna</i>	EC ₅₀ (48h) (imobilização)	68 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2004)
		EC ₅₀ (48h) (imobilização)	22.430 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		LC50 (48h) (mortalidade)	80.1 mg l ⁻¹	(Han, <i>et al.</i> , 2006)
	<i>C. dubia</i>	EC ₅₀ (48h) (imobilização)	22.704 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		NOEC (7dias) (reprodução)	1 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		LOEC (7dias) (reprodução)	2 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
Bactérias	<i>V. fischeri</i>	EC ₅₀ (30min) (luminescência)	11.454 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
Peixes	<i>D. rerio</i>	NOEC (10min) (sobrevivência)	4 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		LOEC (10min) (sobrevivência)	8 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
	<i>O. mykiss</i>	LOEC (21dias) (citopatologia do fígado)	1 µg l ⁻¹	(Triebkorn, <i>et al.</i> , 2007)
		LOEC (21dias) (citopatologia do rim)	1 µg l ⁻¹	(Triebkorn, <i>et al.</i> , 2007)
		NOEC (21dias) (citopatologia do rim)	1 µg l ⁻¹	(Triebkorn, <i>et al.</i> , 2007)

Na Índia e Paquistão, verificou-se uma diminuição drástica nas populações de abutres (95% em 3 anos), onde os abutres que se alimentavam de carcaças de bovinos tratados com diclofenaco morreram de insuficiência renal (Oaks *et al.*, 2004). Apesar dos efeitos verificados não resultarem do consumo de água, é importante realizar ensaios para verificar as consequências da ingestão de água nos abutres e em outros vertebrados.

3.2.2. Tecnologias de Remoção

A remoção do diclofenaco nas ETARs não é eficiente e, por isso, é detectada a presença do composto do meio hídrico. A fotólise demonstrou ser o principal processo de remoção para diclofenaco em águas superficiais, 65% do diclofenaco descarregado em água superficiais é fotodegradado (Thomas e Hilton, 2004).

A eficiência de remoção do diclofenaco nos sistemas de tratamento de águas para abastecimento é variável consoante o processo aplicado, os valores são apresentados na Tabela 3.9.

Tabela 3.9. Eficiências de remoção do diclofenaco para diferentes processos de tratamento de água para abastecimento.

Tratamento	Eficiência de Remoção	Referência
Coagulação/ floculação/ sedimentação	<20%	(Snyder <i>et al.</i> , 2003)
	66% ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$)	(Quintanilla, 2010)
Cloragem	80% ($3.8 \text{ mg Cl}_2 \text{ l}^{-1}$)	(Thomas e Hilton, 2004)
Ozonização	>70%	(Snyder <i>et al.</i> , 2010)
AOP ($1 \text{ mg O}_3 \text{ l}^{-1}$ / $0.4 \text{ mg H}_2\text{O}_2 \text{ l}^{-1}$)	>99%	(Zwiener e Frimmel, 2004)
POA (UV/H_2O_2)	7 %	(Huber <i>et al.</i> , 2003)
CAP (10 mg l^{-1})	>90%	(Simazaki <i>et al.</i> , 2008)
CAG	>99%	(Ternes <i>et al.</i> , 2002)
Membranas (NF)	90% (NF-90)	(Quintanilla, 2010)
	99% (Trisep TS-80, Desal HL))	(Quintanilla, 2010)
Membranas (OI)	100% (ESPA2, BW30LE)	(Quintanilla, 2010)

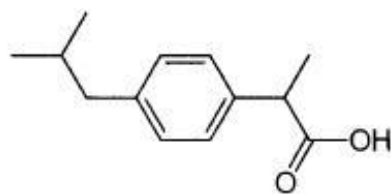
O diclofenaco é eficientemente removido por filtração com carvão activado e por membranas de nanofiltração. A remoção completa do composto é garantida por osmose inversa. A eficiência de remoção por ambos os processos deve-se à carga electrostática do composto, no entanto para a separação por membranas o peso molecular também tem influência na remoção.

3.3. Ibuprofeno

O ibuprofeno é o terceiro mais consumido no mundo. Este composto é detectado em mais de 50% das amostras de água de superfície e a sua presença verifica-se em água de abastecimento. A análise deste composto justifica-se pelo seu consumo elevado e presença no meio hídrico.

Tabela 3.10. Caracterização do ibuprofeno.

IBUPROFENO	
Fórmula Química	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Número CAS	15687-27-1
Peso molecular	206.29 g mol ⁻¹
Solubilidade na água	21 mg l ⁻¹
Log Kow	4.51
Constante da Lei de Henry	1,5*10 ⁻⁵ atm m ³ mol ⁻¹
pKa	4.15
“Half-life”	1.8-2h
Excreção	70 – 80% da dose terapêutica
Metabolitos	(+)-(S)-2-OHIbu, (-)-(R)-2-OHIbu, (2'S,2S)-COOHibu, (2'R,2S)-COOHibu, (2'S,2R)-COOHibu, (2'R,2R)-COOHibu



IBUPROFENO

Figura 3.3. Estrutura química do ibuprofeno (adaptado de (Tixier *et al.*, 2003)).

O ibuprofeno é um anti-inflamatório, não esteróide, utilizado como analgésico e antipirético no tratamento de doenças reumáticas, dor e febre. É excretado de forma significativa, cerca 70-80% da dose terapêutica, como o composto primário (livre ou conjugados) ou sob a forma de metabolitos. Aproximadamente 10% refere-se à forma inalterada, 9% é excretado na forma de hidroxibuprofeno, 17% como glucoronida de hidroxibuprofeno, e a restante percentagem é alocada a outros metabolitos (Infarmed, 2010).

O consumo mundial anual do ibuprofeno é estimado em milhares de toneladas, na Alemanha o consumo é de cerca de 140ton ano⁻¹ (Scheytt, 2002). Em Portugal, o ibuprofeno é o 5º medicamento mais vendido, em 2009 foram consumidas cerca de 2 milhões de embalagens. O elevado consumo deste medicamento deve-se a não ser necessária prescrição médica e às doses terapêutica variarem entre 400 a 1200 mg d⁻¹ (Infarmed, 2010).

Ternes (1998) refere uma taxa de remoção do ibuprofeno nas ETARs como de aproximadamente 90%, em condições aeróbias. Apesar do tratamento de águas residuais ser eficiente na degradação do ibuprofeno as suas concentrações são possíveis de identificar no meio hídrico.

As propriedades físico-químicas do ibuprofeno apontam para uma fácil mobilidade no meio hídrico, por isso, é possível detectar o composto em águas residuais, de superfície e de abastecimento. A Tabela 3.11 apresenta as concentrações do ibuprofeno nos diferentes países.

Tabela 3.11. Concentração média de ibuprofeno em águas superficiais, subterrâneas e para abastecimento.

País	Concentração Média (ng l ⁻¹)	Referência
Alemanha	0.07 (água para abastecimento)	(Ternes, 1998)
	1.1 (água superficial)	(Zwiener & Frimmel, 2004)
Espanha	1.37 (água superficial)	(Ginebreda, <i>et al.</i> , 2009)
Reino Unido	20 (água superficial)	(Thomas & Hilton, 2004)
França	0.6 (água superficial)	(Rabiet, <i>et al.</i> , 2006)
Noruega	7.80 (água superficial)	(Weigel, <i>et al.</i> , 2004)
Brasil	0.19 (água superficial)	(Stumpf, <i>et al.</i> , 1999)
EUA	0.02 (água para abastecimento)	(Kolpin, <i>et al.</i> , 2006)

No Reino Unido, a concentração máxima de ibuprofeno detectada foi de 928 ng l⁻¹ (Thomas e Hilton, 2004). As concentrações médias detectadas variam num amplo intervalo e dependem da localização do ponto de amostragem.

3.3.1. Toxicologia

Os ensaios ecotoxicológicos desenvolvidos para analisar os efeitos tóxicos das concentrações de ibuprofeno são apresentados na Tabela 3.12.

As avaliações de toxicidade descritas na Tabela 3.12 apresentam concentrações tóxicas superiores às que efectivamente se detectam no meio hídrico. A concentração mais baixa (10 ng l⁻¹) provoca uma alteração de comportamento no crustáceo *G. pulex*, no entanto, apenas concentrações de ordem superior têm efeito nos organismos estudados.

Tabela 3.12. Resumo dos ensaios de ecotoxicidade com o ibuprofeno.

Taxon (Classificação científica)	Espécie	Teste (efeito)	Concentração	Referência
Algas	<i>D. subspicatus</i>	EC ₅₀ (inibição do crescimento)	315 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2003)
		EC ₅₀ (inibição do crescimento)	342.2 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2004)
Crustáceos	<i>D. magna</i>	EC ₅₀ (48h) (imobilização)	108 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2003)
		EC ₅₀ (48h) (imobilização)	101.2 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2004)
		EC ₅₀ (48h) (reprodução)	13.4 mg l ⁻¹	(Heckmann <i>et al.</i> , 2007)
	<i>G. pulex</i>	LOEC (comportamento)	10 ng l ⁻¹	(Lange <i>et al.</i> , 2006)
	<i>T. platyurus</i>	LC ₅₀ (24h) (mortalidade)	19.59 mg l ⁻¹	(Kim <i>et al.</i> , 2009)
Peixes	<i>O. latipes</i>	LC ₅₀ (96h) (mortalidade)	>100 mg l ⁻¹	(Pounds <i>et al.</i> , 2008)
Moluscos	<i>P. carinatus</i>	NOEC (21dias) (sobrevivência)	5.36 mg l ⁻¹	(Pounds <i>et al.</i> , 2008)
		NOEC (21dias) (crescimento)	1.02 mg l ⁻¹	(Pounds <i>et al.</i> , 2008)
Cnidários	<i>H. attenuata</i>	LC ₅₀ (24h) (mortalidade)	22.36 mg l ⁻¹	(Quinn <i>et al.</i> , 2008)
		EC ₅₀ (96h) (morfologia)	1.65 mg l ⁻¹	(Quinn <i>et al.</i> , 2008)
		LOEC (96h) (morfologia)	1 mg l ⁻¹	(Quinn <i>et al.</i> , 2008)

3.3.2. Tecnologias de Remoção

A presença do ibuprofeno nas águas superficiais e subterrânea desencadeou estudos e ensaios processos de tratamento de água que de forma eficaz fizessem remoção e/ou degradação do ibuprofeno. Os processos de tratamento e eficiências de remoção do ibuprofeno da água para abastecimento são apresentados na Tabela 3.13.

Tabela 3.13. Eficiências de remoção do ibuprofeno para diferentes processos de tratamento de água para abastecimento.

Tratamento	Eficiência de Remoção (%)	Referência
Coagulação/ floculação/ sedimentação	<10%	(Bruce <i>et al.</i> , 2010)
Ozonização	31 - 77%	(Huber <i>et al.</i> , 2003)
	98% (3.7mg l ⁻¹)	(Zwiener e Frimmel, 2004)
PAO (O ₃ /H ₂ O ₂)	78 - 90%	(Huber <i>et al.</i> , 2003)
	99.4% (5 mg l ⁻¹ /1.8 mg l ⁻¹)	(Zwiener e Frimmel, 2004)
CAP	35% (10 mg l ⁻¹)	(Simazaki <i>et al.</i> , 2008)
	20% (5 mg l ⁻¹)	(Snyder <i>et al.</i> , 2006)
Membranas (NF)	76 - 94% (NF-200)	(Quintanilla, 2010)
	96 - 99% (NF-90)	(Quintanilla, 2010)
Membranas (OI)	99% (ESPA)	(Quintanilla, 2010)

O ibuprofeno tem elevada eficiência de remoção por processos de oxidação avançados, cerca de 99%. No entanto, os processos de filtração por membranas apresentam as mesmas taxas de remoção. Apesar de os PAO apresentarem elevada eficiência de remoção, as eficiências são obtidas por ensaios piloto, ou seja, quando aplicados à escala real, as eficiências decrescem. A separação por membranas garante a eficiência quando aplicada no sistema de tratamento à escala real.

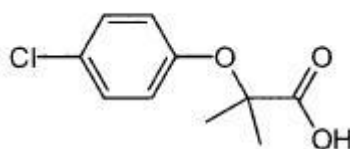
3.4. Ácido Clofíbrico

O ácido clofíbrico foi o primeiro composto farmacêutico a ser detectado nos efluentes das ETARs, por Hignite e Azarnoff, em 1977. Na cidade de Kansas, nos EUA, eram descarregados cerca de 2.7 kg d⁻¹ de ácido clofíbrico (Ternes, 1998).

Deste modo, a escolha deste composto tem como objectivo analisar a sua situação actual no meio hídrico, assim como, a sua toxicologia e tratamentos eficazes na sua remoção.

Tabela 3.14. Caracterização do ácido clofíbrico.

ÁCIDO CLOFÍBRICO	
Fórmula Química	C ₁₀ H ₁₁ ClO ₃
Número CAS	882-09-7
Peso molecular	214,645 g mol ⁻¹
Solubilidade na água	583 mg l ⁻¹
Log Kow	2.84
Constante da lei de Henry	2.19*10 ⁻⁸ atm m ³ mol ⁻¹
pKa	3.2
Meia-vida	6 - 25h
Excreção	3 - 8% da dose terapêutica administrada



ÁCIDO CLOFÍBRICO

Figura 3.4. Estrutura química do ácido clofíbrico (adaptado de (Tixier *et al.*, 2003)).

O ácido clofíbrico é o composto activo dos reguladores de lípidos no sangue, clofibrato, etofibrato e etofilinclofibrato.

O composto é administrado por via oral e tem uma lenta absorção no intestino, onde se liga às proteínas, cerca de 92% a 97% do composto estabelece ligação. O seu efeito máximo é atingido após 3 semanas de ingestão da dose médica indicada. É excretado pela urina, 10 a 20% na forma de ácido clofíbrico e 60% como conjugado glicuronídeo (NES, 2008).

A presença do ácido clofíbrico é bastante frequente nos efluentes das ETARs, devido ao facto da sua remoção ser de cerca de 50% (Metcalf *et al.*, 2004) e, por consequência, no meio hídrico. A sua elevada persistência no meio hídrico reflecte-se nas concentrações observadas na Tabela 3.15.

Tabela 3.15. Concentração de ácido clofíbrico em águas superficiais, subterrâneas e para abastecimento.

País	Concentração Média (ng l ⁻¹)	Referência
Espanha	2.28 (água superficial)	(Ginebreda <i>et al.</i> , 2009)
Alemanha	2 - 40 (água subterrânea)	(Heberer <i>et al.</i> , 2000)
	24 - 35 (água superficial)	(Hernando <i>et al.</i> , 2006)
Itália	0.41 - 5.77 (água superficial)	(Zuccato <i>et al.</i> , 2000)
Eslovénia	<17 (água para abastecimento)	(Hernando <i>et al.</i> , 2006)
Reino Unido	<50 (água superficial)	(Hilton e Thomas, 2003)
Brasil	10 - 30 (água superficial)	(Stumpf <i>et al.</i> , 1999)

O ácido clofíbrico é detectado em concentrações médias mais elevadas na Alemanha, onde o seu valor máximo detectado foi de 270 ng l⁻¹ (Ternes, 1998). No Canadá, a concentração máxima foi de 150 ng l⁻¹.

3.4.1. Toxicologia

Devido à sua precoce detecção e frequência no ambiente, a comunidade científica tem demonstrado interesse na avaliação da toxicidade do ácido clofíbrico. Actualmente existem diferentes testes ecotoxicológicos elaborados para analisar os seus efeitos do ácido clofíbrico sobre os organismos no meio hídrico.

Pelos dados apresentados na Tabela 3.16 pode verificar-se que não são observados efeitos para algas, crustáceos, bactérias e peixes com concentrações inferiores a 5 µg l⁻¹. O ácido clofíbrico apresenta-se letal para as bactérias *V. fischeri* com uma concentração de 91.82 µg l⁻¹.

Assim, como para os outros compostos analisados as concentrações verificadas nos ensaios toxicológicos para todos os organismos testados são efectivamente superiores às encontradas no meio hídrico.

Tabela 3.16. Resumo dos ensaios ecotoxicológicos com o ácido clofíbrico.

Taxon (Classificação científica)	Espécie	Teste (efeito)	Concentração	Referência
Algas	<i>D. subspicatus</i>	EC ₅₀ (inibição do crescimento)	115 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2004)
	<i>P. subcapitata</i>	NOEC (96h) (inibição do crescimento)	75 µg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		LOEC (96h) (inibição do crescimento)	150 µg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
Crustáceos	<i>D. magna</i>	EC ₅₀ (48h) (imobilização)	72 mg l ⁻¹	(Cleuvers, 2004)
		EC ₅₀ (imobilização)	106 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
	<i>C. dubia</i>	EC ₅₀ (48h) (imobilização)	>200 mg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		NOEC (7dias) (reprodução)	640 µg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
		NOEC (7dias) (reprodução)	70 µg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
Bactérias	<i>V. fischeri</i>	EC ₅₀ (30min)	91.82 µg l ⁻¹	(Ferraria, <i>et al.</i> , 2003)
Peixes	<i>D. rerio</i>	LC ₅₀ (48h)	86 mg l ⁻¹	(Henschel, <i>et al.</i> , 1997)
	<i>O. mykiss</i>	LOEC (21dias) (citopatologia do fígado)	>100 µg l ⁻¹	(Triebskorn, <i>et al.</i> , 2007)
		LOEC (21dias) (citopatologia do rim)	>100 µg l ⁻¹	(Triebskorn, <i>et al.</i> , 2007)
		NOEC (21dias) (citopatologia do guelras)	5µg l ⁻¹	(Triebskorn, <i>et al.</i> , 2007)

3.4.2. Tecnologias de Remoção

A persistência e frequência na detecção do ácido clofíbrico nas águas de abastecimento conduziram ao estudo dos processos de tratamento de água com maior propensão para a remoção deste composto. Na Tabela 3.17 são apresentadas as eficiências de remoção do ácido clofíbrico em diferentes processos de tratamento de água.

Tabela 3.17. Eficiências de remoção do ácido clofíbrico para diferentes processos de tratamento de água para abastecimento.

Tratamento	Eficiência de Remoção	Referência
Coagulação/ Floculação/ Sedimentação	<20%	(Snyder <i>et al.</i> , 2003)
Cloragem	<10%	(Simazaki <i>et al.</i> , 2008)
POA (O₃/H₂O₂)	21.8% (1 mg l ⁻¹ /0.4 mg l ⁻¹)	(Zwiener e Frimmerl, 2004)
	97.9% (5 mg l ⁻¹ /1.8 mg l ⁻¹)	(Zwiener e Frimmerl, 2004)
CAG	20%	(Ternes <i>et al.</i> , 2002)
CAP	<40%	(Simazaki <i>et al.</i> , 2008)
Membranas	>95% (NF)	(Verliefde <i>et al.</i> , 2007)
	>99.4% (OI)	(Heberer e Feldmann, 2004)

O ácido clofíbrico não é removido da água por processos convencionais que sejam dotados de coagulação, floculação, sedimentação, cloragem ou carvão activado, as taxas de remoção são inferiores a 40%.

Zweiner e Frimmel (2004) observaram remoção de ácido clofíbrico superior a 90% em processos de oxidação avançada, com a aplicação de uma dose 3.7mg O₃ l⁻¹ juntamente com 1.4mg H₂O₂ l⁻¹ a degradação do composto é de cerca de 93%, a eficiência de degradação aumenta para cerca de 98% com uma concentração de 5mg O₃ l⁻¹ e 1.8mg H₂O₂ l⁻¹.

A remoção de ácido clofíbrico atinge taxas de remoção mais elevadas quando filtrado por membranas de nanofiltração ou osmose inversa.

4.

Discussão e Conclusão

A presença de compostos farmacêuticos no meio hídrico tem suscitado interesse entre a comunidade científica. O aumento exponencial da população mundial reflecte-se no consumo de medicamentos. Atendendo a que os compostos farmacêuticos ingeridos para tratamento de doenças não são totalmente absorvidos são excretados do organismo e chegam ao meio hídrico através das descargas de água residual.

Actualmente, a utilização de métodos de detecção rigorosos permite identificar e analisar os contaminantes presentes no ambiente, sendo que através das várias técnicas avançadas de cromatografia é possível a identificação dos compostos farmacêuticos.

Os compostos farmacêuticos são encontrados com maior frequência e em concentração mais elevada nas águas residuais. No entanto, a sua presença em águas superficiais e subterrâneas tem vindo a crescer, verificando-se que alguns compostos continuam presentes na água mesmo depois do tratamento da água para abastecimento.

Com o objectivo de identificar os efeitos das concentrações dos compostos farmacêuticos no ambiente têm sido elaborados diversos ensaios toxicológicos com diferentes organismos, dependendo do organismo testado os efeitos nos ensaios diferem.

Assim, a avaliação do risco de exposição aos compostos farmacêuticos no ambiente tem como principais obstáculos a avaliação do risco de exposição de longa duração não intencional e identificação dos efeitos de um composto na sua individualidade, visto que no ambiente estão presentes numa mistura de diferentes compostos que actuam em sinergia (Quinn *et al.*, 2009; Pomati *et al.*, 2006). No entanto, nas concentrações em que se observam efeitos são de ordem de grandeza superior às encontradas no meio hídrico.

Apesar das preocupações crescentes sobre a presença de concentrações vestigiais de compostos farmacêuticos na água para abastecimento, actualmente, não existe suficiente evidência que o consumo de água com essas concentrações provoque efeitos tóxicos, crónicos ou agudos à saúde humana. Contudo, os efeitos do consumo de água com compostos com restrições sobre as subpopulações sensíveis (crianças e grávidas) devem ser tomados em consideração.

Segundo os estudos de Webb, *et al.* (2003) e Collier (2007), o consumo diário de água de abastecimento (2 litros por dia) contaminada com compostos farmacêuticos durante 70 anos (tempo médio de vida), para alguns compostos presentes na água não atinge a mínima dose terapêutica diária. Estes estudos indicam que os níveis de exposição são baixos e a probabilidade de risco é praticamente inexistente.

Os estudos não evidenciam riscos potenciais para a maioria dos compostos detectados e analisados. No entanto, na presença de compostos citotóxicos (ciclofosfamida, por exemplo), os riscos podem existir em qualquer nível de exposição, uma vez que estes compostos são cancerígenos. O uso de doses terapêuticas para estimar o risco de exposição não pode ser aplicável a genotoxinas, como a ciclofosfamida (Webb *et al.* 2003).

Em geral, os ecossistemas parecem estar em maior risco que os seres humanos, em parte porque os organismos aquáticos podem ter uma maior sensibilidade e estão expostos a níveis mais elevados de concentrações compostos farmacêuticos que os seres humanos.

A presença dos compostos no meio hídrico e as incertezas sobre as consequências do consumo de água contaminada determinam a realização de estudos e ensaios de remoção ou degradação dos compostos através de processos de tratamento de água de abastecimento.

Em Portugal, os sistemas de tratamento de água para abastecimento são constituídos, normalmente, por uma sequência de operações e processos unitários que nem sempre contemplam a presença deste tipo de compostos. Isto é, não consideram as operações e processos unitários mais adequados à remoção dos compostos farmacêuticos (como a filtração por carvão activado granulado e separação por membranas).

Nos sistemas de tratamento convencional dotados de pré-cloragem, coagulação, floculação, sedimentação, filtração com carvão activado granulado e desinfecção final com cloro, os níveis de remoção dos compostos farmacêuticos variam dependendo do composto.

As tecnologias avançadas de tratamento de água, como ozonização, carvão activado (CAP, CAG) e radiação ultravioleta (UV) têm eficiências de remoção elevadas para PPCP.

A remoção de ibuprofeno, diclofenaco, bezafibrato, carbamazepina e sulfametoxazol por sulfato férrico durante a coagulação na água é inferior a 10% para todos os compostos, com excepção do diclofenaco que atinge taxas de remoção de 66% (Vieno *et al.*, 2006).

Durante a oxidação com cloro livre e cloraminas os compostos farmacêuticos mais facilmente degradados são principalmente os compostos hidrofílicos, com taxas de remoção entre 70 - 80% (Stackelberg *et al.*, 2007; Snyder, 2008). O cloro livre é mais eficiente do que cloraminas na remoção de desreguladores endócrinos e PPCP (Snyder, 2008). Os estudos realizados apresentam níveis de remoção superiores a 70% para a oxidação com ozono de PPCP (Snyder *et al.*, 2010).

Na desinfecção por UV, as doses aplicadas para remoção eficiente de PPCP variam entre 5 e 50 mJ cm⁻², estes valores são de ordem de grandeza superior às normalmente necessárias na desinfecção vulgar, sendo que este processo pode não se apresentar economicamente viável quando comparado com outros (Snyder, *et al.*, 2003; Snyder, 2008).

Segundo a USEPA (2001), a filtração com carvão activado granulado revela elevadas eficiências de remoção para compostos farmacêuticos com características hidrofóbicas. A utilização do carvão activado em pó é menos dispendiosa do que a do granulado e permite aplicação apenas quando necessário, mas para a maioria dos compostos este processo é menos eficiente.

De acordo com Snyder *et al.* (2006) a nanofiltração e osmose inversa são considerados processos de separação muito eficientes na remoção de desreguladores endócrinos e PPCP.

Para os compostos analisados: carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno e ácido clofíbrico, os processos de tratamento com eficiências de remoção mais elevados foram a filtração por carvão activado e os processos de separação por membranas, os processos avançados de oxidação também se confirmaram eficientes (Tabela 4.1).

Tabela 4.1. Resumo dos processos de tratamento de água com maiores taxas de remoção dos compostos seleccionados.

Composto	Tratamento	Eficiência
Carbamazepina	CAG	>90% ^a
	Nanofiltração	85 – 95% ^b
	Osmose Inversa	95 – 99% ^b
Diclofenaco	CAG	>99% ^a
	Nanofiltração	90 – 99% ^b
	Osmose Inversa	100% ^b
Ibuprofeno	PAO	99.4% ^c
	Nanofiltração	76 e 99% ^b
	Osmose Inversa	99% ^b
Ácido Clofíbrico	PAO	98% ^c
	Nanofiltração	>95% ^d
	Osmose Inversa	>99.4% ^e

^a (Ternes *et al.*, 2002); ^b (Quintanilla, 2010); ^c (Zwiener e Frimmel, 2004);
^d (Verliefde *et al.*, 2007); ^e (Heberer e Feldmann, 2004)

As eficiências de remoção apresentadas para os processos de oxidação avançada e filtração por carvão activado são bastante elevados para os compostos analisados, no entanto, os valores obtidos são de ensaios laboratoriais ou de instalações piloto, o que significa que à escala real, numa estação de tratamento de água os valores obtidos serão inferiores, devido as características da água que reduzem a eficiência dos processos, como a presença de matéria orgânica.

As Figuras 4.1 e 4.2 apresentam sugestões de linhas de tratamento com elevadas taxas de remoção dos compostos seleccionados para análise.

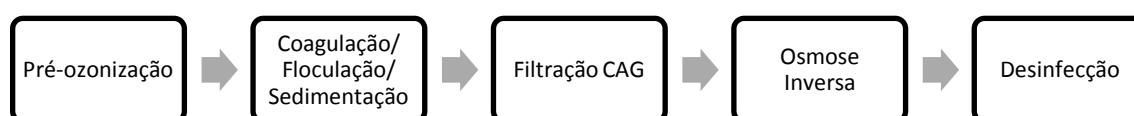


Figura 4.1. Linha de tratamento para remoção de compostos farmacêuticos (A).

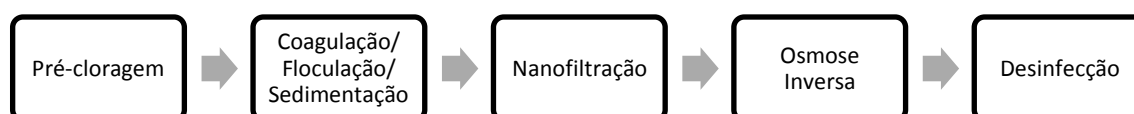


Figura 4.2. Linha de tratamento para remoção de compostos farmacêuticos (B).

Ambos os sistemas de tratamento sugeridos apresentam uma pré-oxidação antes das etapas de coagulação, floculação, sedimentação e uma pré-filtração antes da osmose inversa. A pré-oxidação é importante para promover a eficiência da etapa de coagulação/floculação. A filtração antes da osmose inversa permite, não só a remoção de compostos farmacêuticos, como de matéria orgânica ou de outros contaminantes que diminuíssem a eficiência da osmose inversa.

Para reabilitação de um sistema de tratamento de água para abastecimento no caso de se verificar uma sequência de tratamento do tipo: pré-oxidação, coagulação, floculação, sedimentação, filtração e desinfecção, sugere-se a introdução de ozonização e filtração por carvão activado granulado. A Figura 4-3 apresenta a linha de tratamento original e a Figura 4.4 a linha de tratamento reabilitada.

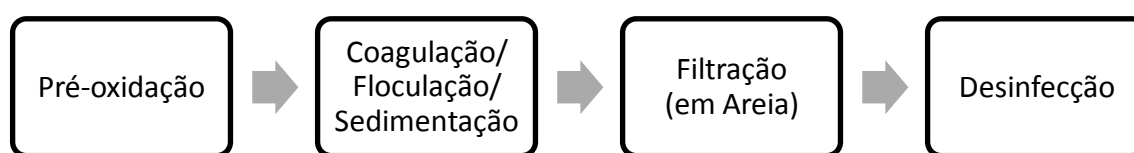


Figura 4.3. Linha de tratamento de um sistema de tratamento de água (C).

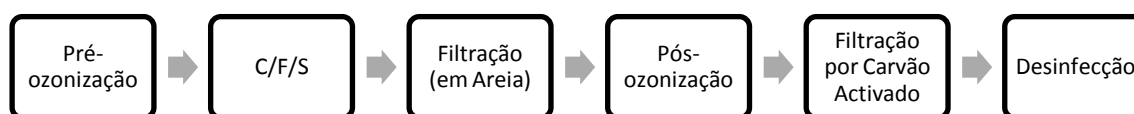


Figura 4.4. Linha de tratamento para remoção de compostos farmacêuticos na reabilitação de um sistema de tratamento de água (D).

De acordo com a Tabela 4.2, o diclofenaco é o composto com maior taxa de remoção nos 3 sistemas de tratamento, sendo que atinge 100% de remoção na linha de tratamento A e B. Os restantes compostos seleccionados surgem com taxas de remoção superiores a 99%. A linha de tratamento C detém a menor eficiência de remoção para ácido clofíbrico, cerca de 85%.

Tabela 4.2. Taxas de remoção dos compostos para cada linha de tratamento.

Linha de Tratamento	Compostos	Eficiência
A	Carbamazepina	99.96%
	Diclofenaco	100%
	Ibuprofeno	99.99%
	Ácido Clofíbrico	99.99%
B	Carbamazepina	99.97%
	Diclofenaco	100%
	Ibuprofeno	99.98%
	Ácido Clofíbrico	99.52%
D	Carbamazepina	99.21%
	Diclofenaco	99.98%
	Ibuprofeno	98.2%
	Ácido Clofíbrico	85.6%

Através dos dados apresentados na Tabela 4.2 pode concluir-se que a linha de tratamento A apresenta as taxas de remoção mais elevadas, superior a 99% para todos os compostos. No entanto, para reabilitar sistemas de tratamento com o objectivo de otimizar a remoção destes compostos farmacêuticos, a introdução de ozonização e filtração por carvão activado granulado verificam elevadas taxas de remoção.

Limitações e Perspectivas Futuras

A escassez de água e o aumento da densidade populacional geram o uso crescente de compostos farmacêuticos e como consequência a contaminação exponencial das fontes de água de abastecimento. O aumento da presença de compostos farmacêuticos nas águas subterrâneas, águas superficiais e água de abastecimento num futuro próximo, pode representar um risco para a qualidade da água. A maioria dos estudos publicados conclui que não há nenhum risco significativo para a saúde humana fruto do consumo de água com pequenas concentrações de compostos farmacêuticos. No entanto, os estudos efectuados não abrangem todos os compostos descarregados no ambiente nem as suas consequências reais. É necessário identificar e analisar os compostos com maior risco ambiental e para a saúde humana e aplicar os processos de tratamento de água residual e de abastecimento para os remover e evitar contacto com organismos *non-target*.

Durante a elaboração da dissertação foram levantadas algumas questões:

- a) Quais os compostos farmacêuticos presentes no meio hídrico?
- b) Quais as concentrações a partir das quais existe risco ambiental?
- c) Com o aumento populacional, as concentrações presentes no meio hídrico podem atingir os valores das doses mínimas administradas por consumo de água em menos tempo?
- d) De que forma o consumo, em baixas concentrações dos compostos farmacêuticos, não tem como consequência o aumento da dose oral administrada para tratamento de uma doença a longo prazo?
- e) No que se refere aos antibióticos, as bactérias e vírus existentes não se poderão tornar mais resistentes a estes medicamentos?
- f) Os processos de tratamento serão eficazes para possíveis novos medicamentos que sejam fabricados?

- g) Como será possível remover todos os compostos farmacêuticos com um único sistema de tratamento?
- h) As eficiências de remoção publicadas serão efectivamente próximas das existentes nos sistemas de tratamento reais?

A ciência está em constante evolução e numa perspectiva futura é necessário desenvolver e responder às questões colocadas e que venham a surgir. Deste modo, é fundamental verificar à escala laboratorial e, se possível real, as eficiências de remoção dos sistemas de tratamento propostos para remover os compostos analisados.

Bibliografia

- Aherne, G. (1993). Immunochemical analysis of water micropollution. *The Science of the Total Environment* , 135: 73-80.
- Ahrer, W., Scherwenk, E., & Buchberger, W. (2001). Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* , 910(1):69-78.
- Alda, M., Díaz-Cruz, S., Petrovic, M., & Barceló, D. (2003). Liquid chromatography–(tandem) mass spectrometry of selected emerging pollutants (steroid sex hormones, drugs and alkylphenolic surfactants) in the aquatic environment. *Journal of Chromatography A* , 503-526.
- Andreozzi, R., Raffaele, M., & Nicklas, P. (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere* , 50 (10: 1319-1330).
- Batista, E., & Filipe, E. (2007). A influência da variação da condutividade e densidade da água na calibração gravimétrica. *Metrologia e Inovação - 2ª Conferência Nacional*. Madeira.
- Bellona, C., Drewes, J., Oekler, G., Luna, J., Filteau, G., & Amy, G. (2008). Comparing nanofiltration and reverse osmosis for drinking water augmentation. *Journal American Water Works Association* , 100 (9): 102-116.
- Bendz, D., Paxéus, N., Ginn, T., & Loge, F. (2005). Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *Journal of Hazardous Materials* , 122: 195-204.
- Benotti, M., Trenholm, B., Holady, J., Standford, B., & Snyder, S. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environ. Sci. Technol* , 43: 597-603.
- Betancourt, W., & Rose, J. (2004). Drinking water treatment processes for removal of *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Veterinary Parasitology* , 126: 219-234.
- Boyd, R., & Furlong, E. (2002). *Human-health pharmaceutical compounds in Lake Mead, Nevada and Arizona, and Las Vegas Wash, Nevada October 2000-August 2001*. Open-File Report 02-385. U.S. Geological Survey.
- Brain, R., Johnson, D., Richards, S., Sanderson, H., Sibley, P., & Solomon, K. (2004). Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environmental Toxicology and Chemistry* , 23 (2): 371-382.
- Bruce, G. P., & Snyder, S. (2010). Toxicological Relevance of pharmaceuticals in drinking water. *Environ. Sci. Technol.* , 44: 5619-5626.

- Buckman Direct Diversion Project. (2008). Retrieved Janeiro 15, 2011, from <http://www.bddproject.org/>: <http://www.bddproject.org/excellent-quality.htm>
- Buser, H., Poiger, T., & Muller, M. (1998). Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface water: rapid photodegradation in a lake. *Environmental Science and Technology* , 32 (22): 3449-2456.
- Chien, C., Kao, C., Chen, C., Dong, C., & Wu, C. (2008). Application of biofiltration system on AOC removal: Column and field studies. *Chemosphere* , 71: 1786-1793.
- Cho, J., Amy, G., & Pellegrino, J. (2000). Membrane filtration of natural organic matter: factors and mechanisms affecting rejection and flux decline with charged ultrafiltration (UF) membrane. *Journal of Membrane Science* , 164: 89-110.
- Cleuvers, M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* , 118: 113-128.
- Cleuvers, M. (2004). Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety* , 59: 209-315.
- Collier, A. (2007). Pharmaceutical contaminants in potable water: potencial concerns for pregnant women and children. *EcoHealth* , 4: 164-171.
- Conlon, W. J. (1990). Membrane Process. In F. Pontius, *Water Quality and Treatment: a handbook of community water supplies*. (pp. 710-746). USA: 4th Edition, American Water Works Association, McGraw-Hill.
- Corson, W. H. (1996). *Manual global de ecologia*.
- Cunningham, V., Binksb, S., & Olsonc, M. (2009). Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* , 53 (1): 39-45.
- Cunningham, V., Binksb, S., & Olsonc, M. (2009). Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* , 53 (1):39-45.
- Cunningham, V., Perino, C., D'Aco, V., Hartmann, A., & Bechter, R. (2010). Human health risk assessment of carbamazepine in surface waters of North America and Europe. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* , 56: 343-351.
- Daughton, C., & Ternes, T. (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?. *Environ Health Perspect* , 107: 907–937.
- Dezotti, M. (2008). *Processos e técnicas para o controle ambiental de efluentes líquidos*. Rio de Janeiro: E-papers Serviços Editoriais.
- Di Bernardo, L. (1993). *Métodos e técnicas de tratamento de água*. Rio de Janeiro: ABES.
- Dietrich, D. W. (2002). Hot spot pollutants: pharmaceuticals in the environment. *Toxicology Letters* , 131: 1-3.

- Drewes, E., Heberer, T., Rauch, T., & Reddersen, K. (2007). Fate of pharmaceuticals during ground water recharge. *Ground Water: Monitoring and Remediation* , 23 (3): 64-72.
- Farré, M., Ferrer, I., Ginebreda, A., Figueras, M., Olivella, L., Tirapu, L., et al. (2001). Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography–mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. *Journal of Chromatography A* , 938: 187-197.
- Fent, K., Weston, A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* , 76: 122-159.
- Ferraria, B., Paxéus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., & Garric, J. (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety* , 55 (3): 359-370.
- Filho, R., Barreiro, J., Vieira, E., & Cass, Q. (2007). Pharmaceuticals drugs, WWTP and hydric bodies. *Revista Ambiente e Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science.* , 2: 54-61.
- Frey, H., & Janz, D. (1985). *Antiepileptic drugs, handbook of experimental pharmacology*. (Vol. 74). Springer Verlag Berlin.
- Ginebreda, A., Muñoz, I., Lopez de Alda, M., Brix, R., López-Doval, J., & Barceló, D. (2009). Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in Llobregat River (NE Spain). *Environment International* , pp. 36 (2): 153-162.
- Glaze, W. (1990). Chemical oxidation. In F. Pontius, *Water quality and treatment: a handbook of community water supplies*. (pp. 747-779). USA: 4th Edition, American Water Works Association, McGraw-Hill.
- Gros, M., Petrovic, M., & Barceló, D. (2009). Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro river basin (Northeast Spain). *Environmental Toxicology and Chemistry* , 26 (8): 1553-1562.
- Gunten, U. (2003). Ozonation of drinking water: Part I. Oxidation kinetics and product formation. *Water Research* , 37: 1443–1467.
- Haas, C. (1990). Disinfection. In F. Pontius, *Water Treatment and Quality: a handbook of community water supplies*. (pp. 877-932). USA: 4th Edition, American Water Works Association, McGraw-Hill.
- Habert, A., Borges, C., & Nobrega, R. (2006). *Separação por membranas*. Rio de Janeiro: E-papers Serviços Editoriais.
- Hager, L. (2005). *Membrane Systems for Wastewater Treatment*. USA: Water Environment Federation, McGraw-Hill.
- Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P., Ingerslev, F., Holten Lutzhoft, H., & Jorgensen, S. (1998). Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment- A Review. *Chemosphere* , 36(2):357-93.

- Hamann, C. J., McEwen, J., & Myers, A. (1990). Guide to selection of water treatment processes. In F. Pontius, *Water quality and treatment: a handbook of community water supplies*. (pp. 157-187). USA: 4th Edition, American Water Works Association, McGraw-Hill.
- Han, G., Hur, G., & Kim, S. (2006). Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry* , 25 (1): 265-271.
- Heberer, T. (2002b). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters* , 131: 5-17.
- Heberer, T. (2002a). Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *Journal of Hydrology* , 266: 175-189, 266 (3-4): 175-189.
- Heberer, T., & Feldmann, D. (2004). Removal of pharmaceutical residues from contaminated raw water sources by membrane filtration. In K. Kummerer, *Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks*. (pp. 391-410). Berlin: 2nd Edition; Springer.
- Heberer, T., Fuhrmann, B., Schmidt-Baumler, K., Tsipi, D., Koutsouba, V., & Hiskia, A. (2000). Occurrence of pharmaceutical residues in sewage, rivers, ground and drinking water in Germany and Greece. In C. Daughton, & T. Jones-Lepp, *Pharmaceuticals and Care Products in the Environment*. (pp. 107-109). American Chemical Society.
- Heckmann, L., Callaghan, A., Hooper, H., Connon, R., Hutchinson, Maund, S., et al. (2007). Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*. *Toxicology Letters* , 172: 137-145.
- Henschel, K., Wenzel, A., Diedrich, M., & Flidner, A. (1997). Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* , 25: 220-225.
- Hernando, M., Heath, E., Petrovic, M., & Barceló, D. (2006). Trace-level determination of pharmaceuticals residues by LC-MS/MS in natural and treated waters. A pilot-survey study. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* , 385 (6): 985-991.
- Hilton, M., & Thomas, K. (2003). Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal Chromatography A* , 1015: 129-141.
- Huber, M., Canonica, S., Park, G., & Von Gunten, U. (2003). Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. *Environ. Sci. Technol* , 1016-1024.
- Huber, M., Göbel, A., Joss, A., Hermann, N., Löffler, D., McArdell, C., et al. (2005). Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study. *Environ. Sci. Technol.* , 39(11):4290-9.
- Huerta-Fontela, M., & Galceram, M. V. (2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research* , 45: 1432-1442.
- Ikehata, K., Naghashka, N., & El-Din, M. (2006). Degradation of aqueous pharmaceuticals by ozonation and oxidation processes: a review. *Ozone: Science & Engineering* , 28: 353-414.

Infarmed. (2009). *Estatística do Medicamento 2009 - Infarmed*. Retrieved Outubro 10, 2010, from http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/ESTATISTICA_MEDICAMENTO/EstMed-2009.pdf

Infarmed. (2010). *Infarmed*. Retrieved Dezembro 4, 2010, from <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>

Jones, O., Lester, J., & Voulvoulis, N. (2005). Pharmaceuticals: a threat to drinking water. *Trends in Biotechnology* , pp. 23 (4): 163-167.

Kasprzyk-Hordern, B., R.M., D., & Guwy, A. (2008). The effect of signal suppression and mobile phase composition on the simultaneous analysis of multiple classes of acidic/neutral pharmaceuticals and PCP in surface water by solid-phase extraction and UPLC-negative electrospray tandem mass spectrometry. *74* (1299–1312).

Khan, S., & Ongerth, J. (2004). Modelling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations. *Chemosphere* , 54(3): 355-367.

Kim, J., Ishibashi, H., Yamauchi, R., Ichikawa, N., Takao, Y., Hirano, M., et al. (2009). Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean and fish. *Journal of Toxicological Sciences* , 34: 227-232.

Kim, S., Cho, J., Kim, I., Vanderford, B., & Snyder, S. (2007). Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. *Water Research* , 41: 1013-1021.

Kimura, K., Toshima, S., Amy, G., & Watanabe, Y. (2004). Rejection of neutral endocrine disrupting compounds (EDCs) and pharmaceutical active compounds (PhACs) by RO membranes. *Journal of Membrane Science* , 245 (1-2): 71-78.

Kolpin, D., Furlong, E., Meyer, M., Thurman, E., Zaugg, S., Barber, L., et al. (2006). Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance. *Environ. Sci. Technol* , 36: 1202-1211.

Kujawa-Roeleveld, K., & Zeeman, G. (2006). Elimination of pharmaceuticals from concentrated wastewater. *First SWITCH Scientific Meeting*. University of Birmingham, UK.

Kumar, A., & Xagorarakis, I. (2010). Human health risk assessment of pharmaceuticals in water: an uncertainty analysis for meprobate, carbamazepine and phenytoin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* , 57: 146-156.

Kumar, A., Chang, B., & Xagorarakis, I. (2010). Human health risk assessment of pharmaceuticals in water: issues and challenges ahead. *International Journal of Environmental Research and Public Health* , 7: 3929-3953.

Kummerer, K. (2004). *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. Berlin: Springer.

Kummerer, K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management* , 90: 2354-2366.

Laak, T., van der Aa, M., Houtman, C., Stoks, P., & van Wezel, A. (2010). Relating environmental concentrations of pharmaceuticals to consumption: A mass balance approach for the river Rhine . *36* (5, pp. 403-409).

Lange, H., Noordovem, W., Murk, A., Lurling, M., & Peeters, E. (2006). Behavioural responses of *G. pulex* to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* , 78: 227-216.

Li, Z., & Randak, T. (2009). Residual pharmaceutically active compounds (PhACs) in aquatic environment – status, toxicity and kinetics: a review. *Veterinarni Medicina* , 52 (7): 295-314.

Madureira, T., Barreiro, J., Rocha, M., Rocha, E., Cass, Q., & Tiritan, M. (2010). Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the Douro River estuary (Portugal). *Sci Total Environ.* , 408 (5513-5520), 408 (22): 5513-5520.

Matsuura, T. (1994). *Synthetic Membrane and Membrane Separation Processes*. USA: CRC Press, Inc.

Melo, S., Trovó, A., Bautitz, I., & Nogueira, R. (2009). Degradation of residual pharmaceuticals by advanced oxidation processes. *Química Nova* , 32 (1): 188-197.

Metcalf, & Eddy. (2003). *Wastewater Engineering: Treatment and Reuse*. McGraw-Hill.

Metcalf, C., Miao, X., Hua, W., Letcher, R., & Servos, M. (2004). Pharmaceuticals in the Canadian Environment. In K. Kümmerer, *Pharmaceuticals in the Environment: sources, fate, effects and risks*. (pp. 67-87). Berlin: 2nd Edition, Springer.

Moldovan, Z. (2006). Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania. *Chemosphere* , 64: 1808-1817.

Mulder, M. (1991). *Basic principles of membrane technology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

NES. (2008). *Núcleo de estudo em Saúde - Atenção Farmacêutica Estudantil Permanente* . Retrieved Novembro 18, 2010, from afep.files.wordpress.com/2009/04/dislipidemia.pdf

Oaks, J., Gilbert, M., Virani, M., Watson, R., Meteyer, C., Rideout, B., et al. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Letters to Nature* , 427: 630-633.

Oshima-Franco, Y., & Franco, L. (2003). Biotransformação: Importância e Toxicidade. *Saúde em Revista* , 5(9): 69-76.

Ozaki, H., & Li, H. (2002). Rejection of organic compounds by ultra-low pressure reverse osmosis membrane,. *Water Research* , 123-130.

Pailler, J., Pfister, K., Hoffmann, L., & Guignard, C. (2009). Solid phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of sulfonamides, tetracyclines, analgesics and hormones in surface water and wastewater in Luxembourg. *Sci. Total Environ.* , 407: 4736-4743.

Pomati, F., Castiflioni, S., Zuccato, E., Fanelli, R., Vigetti, D., Rossetti, C., et al. (2006). Effects of a complex mixture of therapeutic drugs at environmental levels on a human embryonic cells. *Environ. Sci. Technol.* , 40: 2442-2447.

- Pounds, N., Maclean, S., Webley, M., & Hutchinson, T. (2008). Acute and chronic effects of ibuprofen in the mollusc. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* , 70: 47-52.
- Poyatos, J., Muño, M., Almecija, M., Torres, J., Hontoria, E., & Osorio, F. (2010). Advanced oxidation processes for wastewater treatment: state of the art. *Water Air Soil Pollut* , 205: 187-204.
- Quinn, B., François, G., & Blaise, C. (2009). Evaluation of acute, chronic and teratogenic effects of a mixture of eleven pharmaceuticals on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of the Total Environment* , 407:1072-1079.
- Quinn, B., Gagné, F., & Blaise, C. (2008). An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals found in wastewater effluent on the cnidarian. *Sci. Total Environment* , 389: 306-314.
- Quintanilla, V. (2010). *Rejection of emerging organic contaminants by NF and RO membrane: effects of fouling, modelling and water reuse*. Delft: CRC Press/Balkema.
- Rabiet, M., Brissaud, F., Seidel, J., Pistre, S., & Elbaz-Poulichet, F. (2005). Deciphering the presence of wastewater in a medium-sized Mediterranean catchment using a multitracer approach. *Applied Geochemistry* , 20: 1587-1596.
- Rabiet, M., Togola, A., Brissaud, F., Budzinski, H., & Elbaz-Poulichet, F. (2006). Consequences of treated water recycling as regards pharmaceuticals and drugs in surface and ground waters of medium-sized Mediterranean catchment. *Environ. Sci. Technol.* , (40) 5282-5288.
- Radjenovic, J., Petrovic, M., Ventura, F., & Barceló, D. (2008). Rejection of pharmaceuticals in nanofiltration and reverse osmosis membrane in drinking water treatment. *Water Research* , 42 (14): 3601-3610.
- Rahmana, M., Yanfula, E., Jasimab, S., Braggc, L., Servosc, M., Ndiongueb, S., et al. (2010). Advanced oxidation treatment of drinking water: part I. Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine-disrupting compounds from lake Huron Water. *Ozone: Science & Engineering* , 32(4): 217-229.
- Rand, G., & Petrocelli, S. (1985). *Fundamentals of Aquatic Toxicology: Methods and Applications*. Washington: Hemisphere Publishing Corporation.
- Ratnayaka, Brandt, M., & Johnson, K. (2009). *Water Supply*. USA: 6th Edition, Elsevier.
- Richardson, M., & Bowron, J. (1985). The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *J. Pharm Pharmacol* , 37: 1-12.
- Sacher, F., Haist-Gulde, B., Brauch, H.-J., Preuß, G., Wilme, U., Zullei-Seibert, N., et al. (2000). Behavior of selected pharmaceuticals during drinking water treatment. *219th ACS Nat. Meeting*, (pp. 116-118). San Francisco, CA.
- Sacher, F., Lange, F. T., Brauch, H. J., & Blankenhorn, I. (2001). Pharmaceuticals in groundwaters analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *Journal of Chromatography A* , 938(1-2): 199-210.

- Scheytt, T. (2002). *Pharmaceuticals in groundwater—input, degradation, and transport (in German)*. Berlin: Habilitation thesis, Technical University Berlin.
- Schwab, B., Hayes, E., Fiori, J., Mastrocco, F., Roden, N., Cragin, D., et al. (2005, August). Human pharmaceuticals in US surface waters: A human health risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* , pp. 42 (3): 296-312.
- Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Winternayr, H., & Negele, R. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: part 1: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology* , 68 (2): 141-150.
- Sedlak, D., & Pinkston, K. (2001). Factors affecting the concentrations of pharmaceuticals released to the aquatic environment. *Water Research* , 120: 56-64.
- Simazaki, D., Fujiwara, J., Manabe, S., Matsuda, M., Asami, M., & Kunikane, S. (2008). Removal of selected pharmaceuticals by chlorination, coagulation–sedimentation and powdered activated carbon treatment. *Water Science & Technology* , 58 (5):1129-1135.
- Snoeyink, V. (1990). Adsorption of organic compounds. In F. Pontius, *Water Quality and Treatment: a handbook of community water supplies*. (pp. 781-871). USA: 4th Edition, American Water Works Association, McGraw-Hill.
- Snyder, S. (2008). Occurrence, Treatment, and Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Water. *Ozone: Science & Engineering* , 30 (1): 65-69.
- Snyder, S. (2010). Occurrence, treatment, and toxicological relevance of EDCs and Pharmaceuticals in water. *Ozone: Science and Engineering* , 30: 65-69.
- Snyder, S., Adhamb, S., Reddingc, A., Cannonc, F., DeCarolish, J., Oppenheimerb, J., et al. (2006). Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination* , 202: 156-181.
- Snyder, S., Wart, E., Lei, H., Westerhoff, P., & Yoon, Y. (2007). Removal of EDCs and pharmaceuticals in drinking and reuse treatment processes. *AWWA Research Foundation, USA* .
- Snyder, S., Westerhoff, P., Yoon, Y., & Sedlak, D. (2003). Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disruptors in water: implications for water industry. *Environmental Engineering Science* , 20 (5): 449-469.
- Stackelberg, P., Gibbs, J., Furlong, E., Meyer, M., Zaugg, S., & Lippincott, R. (2007). Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Science of the Total Environment* , 377: 255-272.
- Stumpf, M., Ternes, T., Wilken, R., Rodrigues, S., & Baumann, W. (1999). Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *The Science of The Total Environment* , 225 (1-2): 135-141.
- Suffet, I., Bartels, J., & Brady, B. (1986). *Taste and Odor in Drinking Water Supplies: Combined final report*. USA: AWWA Research Foundation.
- Ternes, T. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* , 32 (11): 3245-3260.

Ternes, T., Meisenheimer, M., McDowell, D., Sacher, F., Brauch, H., Preuss, G., et al. (2002). Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environ. Sci. Technol.* , 36 (17): 3855-3863.

Thomas, K., & Hilton, M. (2004). The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Marine Pollution Bulletin* , 49: 436-444.

Tixier, C., Singer, H., Oellers, S., & Muller, S. (2003). Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen and naproxen in surface. *Environmental Science and Technology* , 37 (6): 1060-1068.

Trieborskorn, R., Casper, H., Scheil, V., & Schwaiger, J. (2007). Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Analytical and Bioanalytical Chemistry* , 387: 1406-1416.

USEPA. (1999). *Alternative disinfectants and oxidants. Guidance manual*. USA.

USEPA. (2000). *Methodology for deriving ambient water quality criteria for the protection of human health*. Washington, DC, USA: United States Environmental Protection Agency Office of Water and Office of Science and Technology.

USEPA. (1985). *Technical support document for water quality based toxics control* Washington. D.C. USEPA.

Verliefde, A., Heijman, S., Cornelissen, E., Amy, G., Van der Bruggen, B., & van Dijk, J. (2007). Influence of electrostatic interactions on the rejection with NF and assessment of the removal efficiency during NF/GAC treatment of pharmaceutically active compounds in surface water. *Water Research* , 41: 3227 - 3240.

Verliefde, A., Heijman, S., Cornelissen, E., Amy, G., Van der Bruggen, B., & van Dijk, J. (2008). Rejection of trace organic pollutants with high pressure membranes (NF/RO). *Environmental Progress* , 27 (2): 180-188.

Vernouillet, G., Eullaffroy, P., Lajeunesse, A., Blaise, C., Gagné, F., & Juneau, P. (2010). Toxic effects and bioaccumulation of carbamazepine evaluated by biomarkers measured in organisms of different trophic levels. *Chemosphere* , 80: 1062-1068.

Vieno, N., Tuhkanen, T., & Kronberg, L. (2006). Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection. *Journal Chromatography A* , 1134: 101-111.

Vieno, N., Tuhkanen, T., & Kronberg, L. (2006). Removal of Pharmaceuticals in Drinking Water Treatment: Effect of Chemical Coagulation. *Environmental Technology* , 27 (2): 183-192.

Von Sperling, M. (2005). *Introdução à qualidade das águas e ao tratamento de esgotos*. Brasil: UFMG.

Webb, S. (2001). A data bases perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals. Aquatic risk characterization. In K. Kummerer, *Pharmaceuticals in the Environment: sources, fate, effects and risks*. (pp. 345-361). Berlin: 2nd Edition, Springer.

- Webb, S., Ternes, T., Gilbert, M., & Olejniczak. (2003). Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicology Letters* , 142 (3): 157-167.
- Weber, W. (1972). *Physicochemical processes for water quality control*. New York: Wiley-Interscience.
- Weigel, S., Berger, U., Jensen, E., Kallenborn, R., Thoresen, H., & Hühnerfuss, H. (2004). Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. *Chemosphere* , 56: 583-592.
- Weigel, S., Bester, K., & Hühnerfuss, H. (2001). New method for rapid solid-phase extraction of large-volume water samples and its application to non-target screening of North Sea water for organic contaminants by gas chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatography. Volume 912, Issue 1.* , 151-161.
- Yoon, Y., Westerhoff, P., Snyder, S., Wert, E., & Yoon, J. (2006). Removal of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals by nanofiltration and ultrafiltration membranes. *Desalination* , 202: 16-23.
- Zhang, Y., & Geiben, S. (2010). Prediction of carbamazepine in sewage treatment plant effluents and its implications for control strategies of pharmaceutical aquatic contamination. *80* (11, pp: 1345-1352).
- Zhang, Y., Geiben, S., & Gal, C. (2008). Carbamazepine and diclofenac: removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere* , 73 (1151-1161).
- Zhou, X., Dai, C., Zhang, Y., Surampalli, R., & Zhang, T. (2010). A preliminary study on the occurrence and behavior of carbamazepine (CBZ) in aquatic environment of Yangtze River Delta, China. *Environmental Monitoring and Assessment* , 173 (1-4): 45-5.
- Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M., & Fanelli, R. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet* , 35: 1789-1790.
- Zuccato, E., Castiglioni, S., Fanelli, R., Bagnati, R., & Calamari, D. (2006). Pharmaceuticals in environment: changes in the presence and concentrations of pharmaceuticals for human use in Italy. In: *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, 2nd ed. (K. Kümmerer, Ed.), pp. 45-53. Springer-Verlag, Berlin.
- Zwiener, C., & Frimmel, F. (2004). Residues of clofibric acid, ibuprofen and diclofenac in the aquatic environment and their elimination in sewage treatment and drinking water production. In K. Kümmerer, *Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks*. (pp. 121-132). Berlin: 2nd Edition, Springer.

